

FÁTIMA HELENA SERT KUNIYOSHI

**VARIAÇÃO CIRCADIANA DO INFARTO AGUDO DO
MIOCÁRDIO EM PACIENTES COM APNÉIA OBSTRUTIVA
DO SONO.**

Tese apresentada à Universidade Federal do
Espírito Santo para obtenção de título de Doutor
em Ciências Fisiológicas

Orientador: Prof. Dr. Elisardo Corral Vasquez

Co-orientador: Prof. Dr. Virend K. Somers

VITÓRIA

2008

**VARIAÇÃO CIRCADIANA DO INFARTO AGUDO DO
MIOCÁRDIO EM PACIENTES COM APNÉIA OBSTRUTIVA
DO SONO.**

FÁTIMA HELENA SERT KUNIYOSHI

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Fisiológicas.

Aprovada em 30 de maio de 2008 por:

Prof. Dr. Elisardo Corral Vasquez (Orientador, UFES)

Profa. Dra. Silvana dos Santos Meyrelles (UFES)

Prof. Dr. Henrique de Azevedo Futuro Neto (UFES)

Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão (InCor-USP)

Prof. Dr. Marco Antonio Peliky Fontes (UFMG)

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

- S489a Sert Kuniyoshi, Fátima Helena.
Variação circadiana do infarto agudo do miocárdio em pacientes com apnéia obstrutiva do sono. / Fátima Helena Sert Kuniyoshi. – 2008.
132 f. : il.
- Orientador: Elisardo Corral Vasquez.
Co-Orientador: Virend K. Somers.
Tese (doutorado) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.
1. Apnéia do sono tipo obstrutivo. 2. Infarto do miocárdio. 3. Ritmo circadiano. I. Vasquez, Elisardo Corral. II. Somers, Virend K. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

“Strength is born in the deep silence of long-suffering hearts”

Felicia D Hemans

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Guiomar Sípoli Sert e Carlos Sert (*in memoriam*). Queridos pais, me perdoem a ausência, mas saibam que apesar da distância vocês estão sempre em meus pensamentos e no meu coração. Obrigada por tudo, mas principalmente pelo amor incondicional.

Ricardo, o seu apoio foi fundamental para que este sonho se realizasse.

AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Elisardo C. Vasquez, mestre e cientista por vocação, foi o meu grande incentivador. Obrigada pelos ensinamentos, palavras de apoio, enfim pela sua amizade. Foi uma grande honra tê-lo como orientador.

Prof. Dr. Virend K. Somers obrigada pelo seu apoio, por compartilhar seus conhecimentos, entusiasmo e por ter me proporcionado essa grande chance e tornar realidade o meu sonho distante.

Aos membros da banca examinadora. Em especial gostaria de agradecer à Profa. Dra. Silvana Meyrelles, exemplo de rigor e ética científica. Obrigada pelos ensinamentos e apoio constante e ao Prof. Dr. Carlos E. Negrão, responsável pela minha iniciação científica durante minha tese de mestrado.

Aos grandes mestres do Programa de PPGCF da UFES, o meu muito obrigada. Vocês foram a base sólida para que esta etapa se concretizasse.

Dr. Apoor S. Gami, um dos principais responsáveis pelo início deste projeto de pesquisa, obrigada pelo seu apoio.

Chistelle van der Walt, excelente profissional e grande amiga, sua participação ativa e as noites em claro durante nossos estudos foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Dra. Prachi Singh obrigada pela participação ativa na análise bioquímica e por compartilhar seus conhecimentos.

Dr. Arturo Garcia-Touchard e Dr. Francisco Lopez-Jimenez obrigada pelo apoio, sugestões e palavras amigas.

A todos os *fellows* do laboratório de Fisiologia Cardiovascular: Jiri Nykodym, Pavel Leinveber, Dr. Justo Sierra-Johson, Dr. Abel Romero-Corral, Dr. Abu Shamsuzzaman, Dr. Michal Hoffmann, Dra. Aynur Okcay, Dr. Marek Orban, Jan Bukartyk. Obrigada por compartilhar seus talentos e seu tempo comigo ao longo desta jornada. Em especial à Dra. Snigdha Pusalavidyasagar, pela participação ativa no início deste projeto.

Annie B. Peterson, obrigada pela excelente assistência secretarial. Sua amizade e a convivência com a sua família foram especiais durante estes anos.

Debra Pfeifer, grande exemplo de profissionalismo. Sempre sorrindo e disposta a ajudar mesmo em tempos de grande stress.

Diane E. Davison, o laboratório de Fisiologia Cardiovascular não seria o mesmo sem você. Obrigada pela paciência e ensinamentos.

Christina M. Wood, obrigada pela paciência e auxílio nas análises estatísticas.

A toda equipe de enfermeiras e técnicos do laboratório do *Clinical Research Unit - Mayo Clinic*, sem vocês nossos estudos não seriam possíveis.

A *American Physiological Society*, *American Heart Association*, ao FACITEC e FAPES pelo apoio financeiro na minha carreira científica.

Aos meus irmãos, Maria Aparecida, Fernando, Carlos André e Nancy, cunhados Sirley, Lucy e Edilson e sobrinhos Víncius, João Victor, Ana Lúcia, Beatriz e Carlos Eduardo que mesmo distante, sempre me apoiaram. As palavras de incentivo e o carinho de vocês foram fundamentais para que eu que eu seguisse em frente e completasse mais essa etapa.

Às amigas Anne Odland, Sandra Soares e Fabiola Medeiros vocês fizeram com que Rochester se tornasse uma cidade menos fria e mais acolhedora.

A todos os voluntários que, mesmo num momento difícil de suas vidas, aceitaram participar deste estudo, o meu sincero obrigado.

SUMÁRIO

1	RESUMO	14
2	ABSTRACT	16
3	INTRODUÇÃO	18
4	OBJETIVO	43
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS	45
6	RESULTADOS	56
7	DISCUSSÃO	76
8	CONCLUSÃO	84
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
10	ANEXOS	107

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Desenho esquemático da via aérea superior	21
Figura 2	Prevalência da apnéia obstrutiva do sono relacionada à idade	25
Figura 3	Apnéia obstrutiva do sono e doença cardiovascular: mecanismo fisiopatológico	32
Figura 4	Atividade nervosa simpática, ciclo respiratório, e pressão intra-arterial durante períodos de apnéia	33
Figura 5	Registro típico de polissonografia em pacientes sem apnéia obstrutiva do sono	49
Figura 6	Registro típico de polissonografia em pacientes com apnéia obstrutiva do sono	50
Figura 7	Metodologia de avaliação da função endotelial	53
Figura 8	Imagem da artéria braquial obtida por meio do doppler vascular	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Sinais e sintomas sugestivos da presença de apnéia obstrutiva do sono	26
Tabela 2	Características da população estudada	58
Tabela 3	Medicações utilizadas antes do IAM	59
Tabela 4	Medicações utilizadas na data da realização da polissonografia	59
Tabela 5	Características do subgrupo de pacientes incluídos na análise do PAI-1	64
Tabela 6	Medicações utilizadas pelo sub-grupo de pacientes incluídos na análise do PAI-1	65
Tabela 7	Características do subgrupo de pacientes incluídos na análise da função endotelial	70
Tabela 8	Medicações utilizadas pelo subgrupo de pacientes incluídos na análise da função endotelial	71
Tabela 9	Regressão linear - preditores da VMF	75
Tabela 10	Análise multivariada dos preditores da VMF	75

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Variação diurna de ocorrência de IAM (intervalo de 6 horas)	61
Gráfico 2	Variação diurna de ocorrência de IAM (intervalo de 8 horas)	62
Gráfico 3	Atividade do PAI-1 em pacientes com AOS e no grupo controle	66
Gráfico 4	Variação noturna da atividade do PAI-1	67
Gráfico 5	Correlação entre PAI-1 e IMC	68
Gráfico 6	Vasodilatação mediada por fluxo em pacientes com e sem AOS	72
Gráfico 7	Correlação entre a VMF e idade	73
Gráfico 8	Correlação entre a VMF e SaO ₂ mín	74

LISTA DE ABREVIATURAS

AOS	Apnéia obstrutiva do sono
CK	Creatino-fosfoquinase
CKMB	Creatino-fosfoquinase fração MB
CPAP	Pressão Positiva Contínua Aérea na via aérea (<i>continuous positive airway pressure</i>)
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio padrão
ECA	Enzima de conversão da angiotensina
EPM	Erro padrão da média
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAH	Índice apnéia-hipopnéia
IC	Insuficiência cardíaca
PAI-1	Inibidor do ativador de plasminogênio tipo I
PSG	Polissonografia
REM	Movimento rápido dos olhos (<i>rapid eye movement</i>)
SaO ₂ mín	Valor mínimo de saturação da hemoglobina pelo oxigênio durante o sono
VMF	Vasodilatação mediada por fluxo
VE	Ventrículo esquerdo

RESUMO

Introdução: A apnéia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição clínica de alta prevalência. É caracterizada por alterações hemodinâmicas e neurohumorais agudas que, teoricamente, podem aumentar o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) durante a madrugada, período em que a incidência de IAM na população geral é baixa.

Objetivo: Determinar a influência da AOS sobre o ritmo circadiano do IAM

Métodos: Foram incluídos neste estudo pacientes admitidos com diagnóstico de IAM em que o início da dor torácica estava bem definido. A AOS foi investigada por meio da polissonografia realizada até 4 semanas após o IAM. A atividade plasmática do inibidor ativador de plasminogênio tipo I (PAI-1) foi determinada pelo método ELISA, e a função endotelial foi avaliada através da medida de vasodilatação mediada por fluxo na artéria braquial utilizando o *doppler* vascular de alta resolução. Para análise das variáveis qualitativas utilizou-se o teste t de *Student*, sendo que o teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram utilizados para comparar o horário de início do IAM e as variáveis quantitativas entre os pacientes com e sem AOS, respectivamente. Para dados que não seguiam uma distribuição normal, foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis*. O *odds ratio* foi calculado para determinar o risco de AOS nos pacientes com IAM durante a madrugada, definida como o período entre meia-noite e 06:00 horas.

Resultados: Os pacientes com e sem AOS tiveram características bastante semelhantes e não houve diferença com relação à medicação utilizada. A prevalência de comorbidades foi semelhante em ambos os grupos. A incidência de IAM no período da madrugada foi de 32% e 7% ($p = 0,01$) nos pacientes com e sem AOS, respectivamente. A AOS foi diagnosticada em 91% dos pacientes com IAM durante a madrugada e a ocorrência do evento isquêmico neste período indicou maior chance de AOS (*odds ratio* de 6; intervalo de confiança 95%: 1,3–27,3; $p = 0,01$). A atividade do PAI-1 foi semelhante em ambos os grupos e a variação noturna também foram semelhantes entre pacientes que apresentaram início dos sintomas no período noturno (meia-noite – 06:00 h) quando comparados com as 18 horas restantes ($292 \pm 152\%$ vs $170 \pm 35\%$, $p = 0,5$). Pacientes que apresentaram AOS moderada ($AHI > 15$ eventos/hora) tinham pior função quando comparados ao grupo controle ($1,6 \pm 1$ vs $4,2 \pm 0,6$, respectivamente).

Conclusão: O padrão circadiano do IAM nos pacientes com AOS foi diferente daquele observado em pacientes sem esta doença e isto parece não estar associado a atividade do PAI-1. Pacientes que sofreram IAM durante a madrugada apresentaram alta probabilidade de possuírem AOS. Pacientes com AOS moderada apresentaram pior função endotelial o que pode indicar pior prognóstico. Estes achados sugerem que a AOS pode desencadear o IAM nos pacientes suscetíveis. A investigação de AOS deve ser recomendada nos pacientes que apresentam angina ou IAM durante o período da madrugada.

Palavras-chave: apnéia do sono, infarto do miocárdio, ritmo circadiano

ABSTRACT

BACKGROUND: Obstructive sleep apnea (OSA) has a high prevalence and is characterized by acute nocturnal hemodynamic and neurohormonal abnormalities that may increase the risk of myocardial infarction (MI) during the night, a time when the occurrence of MI in the general population is the lowest.

METHODS AND RESULTS: We studied 92 patients with MI, for which the time of onset of chest pain was clearly identified. The presence of OSA was determined by overnight polysomnography. Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity was measured by an ELISA technique and brachial artery flow-mediated endothelium-dependent vasodilation (FMD) was measured with a high resolution ultrasound machine. For patients with and without OSA we compared the frequency of MI during different intervals of the day based on the onset time of chest pain. The groups had similar prevalence of comorbidities. MI occurred between midnight and 06:00 am in 32% of OSA patients and 7% of non-OSA patients ($P=0.01$). The odds of having OSA in those patients whose MI occurred between midnight and 06:00 am was six-fold higher than in the remaining 18 hours of the day (95% C.I: 1.3 -27.3, $P=0.01$). Of all patients having an MI between midnight and 06:00 am, 91% had OSA. PAI-1 activity was similar in patients with and without OSA and there was no difference in the PAI-1 nocturnal change in patients who had onset of MI during the night compared with the remaining 18 hours of the day. FMD was impaired in patients with moderate OSA when compared with a control group (1.6 ± 1 vs 4.2 ± 0.6).

CONCLUSIONS: The diurnal variation in the onset of MI in patients with OSA is strikingly different from the diurnal variation in patients without OSA, but this does not seem to be related to higher PAI-1 activity during the night. Patients with nocturnal onset of MI have a high likelihood of having OSA. These findings suggest that OSA may be a trigger for MI. The impaired endothelial function in moderate OSA maybe related to worse prognosis after MI. Based on the present study, patients having nocturnal onset of MI should be evaluated for OSA, and future research should address the effects of OSA therapy for prevention of nocturnal cardiac events.

Keywords: obstructive sleep apnea, myocardial infarction, circadian variation.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Dentre os distúrbios respiratórios associados ao sono, a apnéia obstrutiva do sono (AOS) é a forma mais comum e afeta milhares de pacientes a cada ano nos Estados Unidos (1,2). Também vale ressaltar que a epidemia da obesidade tem elevado a incidência e prevalência da AOS (1,3-5).

Do ponto de vista clínico, vários fatores contribuem para que essa doença exija maior atenção clínica. Os constantes episódios de apnéia causam privação do sono, o que resulta em importante sonolência durante o dia e, além da redução da qualidade de vida, têm sido relacionados ao aumento dos índices de acidentes de trabalho e automobilísticos (6,7). Ademais, estudos demonstraram que a AOS está associada ao aumento do risco para doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão arterial sistêmica, coronariopatias, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca (IC), hipertensão pulmonar e arritmias cardíacas (8,9).

DEFINIÇÕES E CARACTERÍSTICAS DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO

A AOS é caracterizada por episódios recorrentes de interrupção total do fluxo aéreo nas vias respiratórias com duração maior ou igual a 10 segundos acarretando hipoxemia e retenção de CO₂ (10,11). A hipopnéia obstrutiva, por sua vez, é definida como uma redução parcial do fluxo aéreo, ocasionando a queda da saturação de oxigênio e interrupção do sono. Tanto a apnéia como a hipopnéia são acompanhadas por extremo esforço inspiratório, uma característica que diferencia apnéia obstrutiva da apnéia central.

Na AOS, as interrupções de fluxo aéreo durante o sono ocorrem devido ao colapso da faringe, especificamente na região posterior da língua, úvula e palato (figura 1). Em pacientes com AOS, a anormalidade primária é anatômica, com redução do lúmen da via aérea devido à obesidade, ou alterações de estruturas ósseas ou musculatura lisa. Em crianças, a AOS geralmente ocorre devido à hipertrofia das amígdalas ou adenóides (12). Estas alterações estruturais acarretam aumento na resistência da via aérea resultando na necessidade de maior esforço inspiratório o que gera intra-pleural bastante negativa durante a inspiração.

Durante o período de vigília, os mecanorreceptores localizados na laringe respondem reflexamente à pressão negativa aumentando a atividade de músculos dilatadores da faringe que resulta na manutenção da via aérea aberta (12,13). Este mecanismo reflexo está atenuado durante o sono, o que resulta no colapso intermitente da via aérea, seguido de hipoxemia e hipercapnia que, por sua vez, estimulam os neurônios respiratórios

promovendo aumento da pressão negativa intra-pleural. Essa cascata de eventos resulta na interrupção do sono a fim de aliviar a apnéia (13).

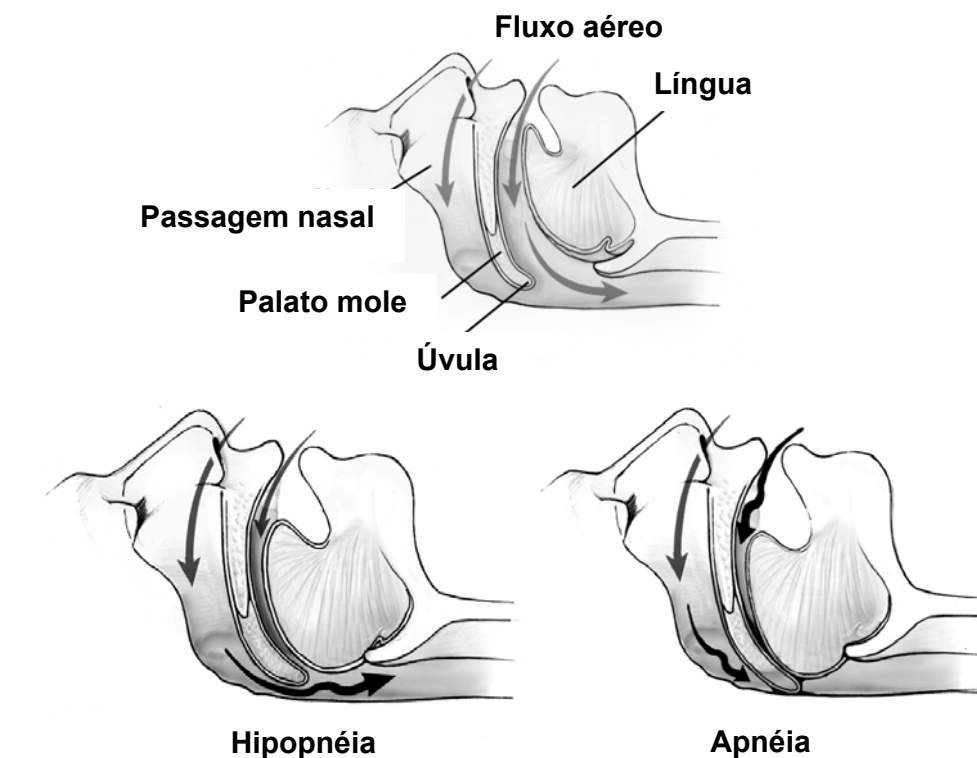


Figura 1 : Obstrução parcial e completa da via aérea , resultando em apnéia e hipopnéia respectivamente. (reprodução – *Mayo Clinic and Foundation*, Somers VK et al, 2008 , *in press*).

O aspecto anatômico e a resposta dilatadora prejudicada da musculatura lisa da via aérea é a causa predominante do colapso da faringe nos pacientes com AOS, entretanto a fisiopatologia desta doença é complexa e pode variar entre os indivíduos. Outros mecanismos, como limiar de despertar

(*arousal threshold*), instabilidade no controle ventilatório, volumes pulmonares reduzidos e alteração genética, também podem contribuir para a ocorrência desta síndrome clínica (14-17).

EPIDEMIOLOGIA

Dados epidemiológicos relatam alta prevalência de AOS nos Estados Unidos (4,18), Europa (19) e Ásia (20-23). Segundo os dados coletados até o presente momento, aproximadamente 1 em cada 5 adultos (20%) apresenta AOS leve e 1 em cada 15 (7%) apresenta AOS moderada.(18) Não há estudos epidemiológicos utilizando a polissonografia no Brasil (24), o que seria de grande importância em termos de saúde pública.

Obesidade

A obesidade afeta a função do trato respiratório e pode promover o colapso da via aérea durante o sono (25). Foi demonstrado que à medida que ocorre aumento no peso corporal, a frequência de eventos durante o sono também aumenta (26). O aumento na prevalência de AOS nos Estados Unidos está associado à epidemia da obesidade. Por exemplo, em homens obesos a apnéia do sono foi detectada em 40% dos casos e 70% dos pacientes com apnéia do sono são obesos (27). Em estudo prospectivo, foi detectado que o ganho de peso em 10% aumenta em 6 vezes a chance de desenvolver AOS. Ao contrário, a perda de peso reduz o índice apnéia-hipopnéia em 26%, sendo que isso é independente de outros fatores de risco (5).

Etnia

Estudos populacionais sugerem que a prevalência da AOS na população de americanos afro-descendentes de meia idade é semelhante a outros grupos raciais (28). Entretanto, nos indivíduos mais idosos ou aqueles com idade inferior a 25 anos a AOS é mais prevalente quando comparado aos caucasianos (29).

Dados da população asiática mostraram que, apesar desses indivíduos serem menos obesos que os caucasianos, a prevalência de AOS é comparada com aquela documentada nos Estados Unidos e Europa (30), e mais interessante é que os asiáticos apresentam forma mais grave de AOS quando comparados a indivíduos caucasianos (31).

Sexo

A AOS é reconhecidamente mais prevalente nos indivíduos do sexo masculino (1). Em mulheres após a menopausa a prevalência de AOS é maior do que no período pré-menopausa (3) e a terapia de reposição hormonal poderia prevenir ou aliviar a AOS em mulheres após a menopausa (32).

A prevalência da AOS aumenta progressivamente com a idade e se estabiliza após os 65 anos (4,33,34). Especula-se que este fenômeno (figura 2) esteja associado à maior taxa de mortalidade em pacientes com AOS, entretanto, ainda não há evidência consistente que comprove esta hipótese (2).

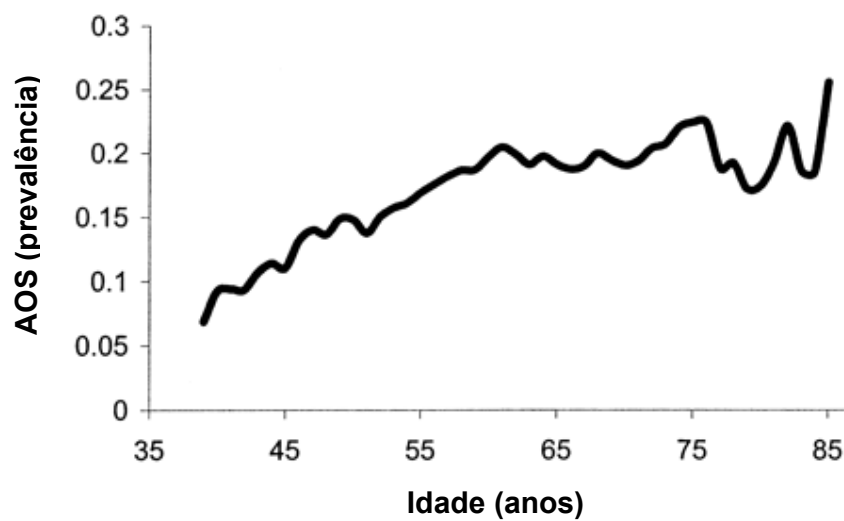


Figura 2: Prevalência da apnéia obstrutiva do sono relacionada a idade (*Sleep Heart Health Study* – Young T e cols, 2002. *Arch Intern Med*; 162:893-900).

DIAGNÓSTICO DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO

A suspeita clínica de AOS geralmente é levantada quando, a despeito do sono com duração adequada, o paciente ou pessoa próxima relata ronco noturno e cansaço durante o dia (10). Apesar de alguns sinais e sintomas serem altamente sugestivos de AOS (tabela 1), alguns pacientes podem ser assintomáticos e o diagnóstico definitivo de AOS necessita da combinação de uma avaliação clínica detalhada associado ao registro objetivo do padrão respiratório anormal durante o sono (35).

Tabela 1: Sinais e sintomas sugestivos da presença de apnéia do sono.

AOS - SINAIS, SINTOMAS E FATORES DE RISCO
<p>Ronco incômodo/perturbador</p> <p>Relato de apnéia ou engasgo</p> <p>Obesidade e/ou aumento da circunferência do pescoço*</p> <p>Aumento de episódios de sonolência diurna</p> <p>Outros sinais e sintomas incluem:</p> <p>Sexo masculino</p> <p>Estreitamento da via aérea</p> <p>Aumento da pressão arterial</p> <p>Cefaléia matutina</p> <p>Disfunção sexual</p> <p>Alterações comportamentais</p>

* circunferência do pescoço acima de 40 cm está associado ao alto risco de AOS, e correlaciona-se melhor com AOS do que o IMC (35).

Devido a alta prevalência de AOS em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (36), fibrilação atrial (37) e doença arterial coronária (DAC) (38), existe um importante questionament sobre a necessidade de encaminhar pacientes com doença cardiovascular à investigação rotineira para avaliar a presença de AOS. Ademais, embora a apnéia central seja o distúrbio mais comum relacionado à insuficiência cardíaca (IC), a AOS também foi detectada em 26% dos pacientes com esta síndrome (39). Embora o papel da AOS na gênese e progressão da IC não esteja totalmente esclarecido, acredita-se que alguns mecanismos desencadeados pela AOS, descritos a seguir, possam levar ao desenvolvimento e progressão da doença (40). Além disso, estudo recente demonstrou que a presença de AOS aumenta a taxa de mortalidade em pacientes com IC independente de outros fatores de risco (39).

Neste sentido, o tratamento da apnéia do sono pode ser relevante e o seu diagnóstico deve ser cuidadosamente considerado, principalmente quando há evidência de sinais e sintomas clínicos ou nos casos de refratariedade à terapia padrão da doença cardiovascular em questão.

Polissonografia

A polissonografia (PSG) é o teste padrão ouro para se fazer o diagnóstico definitivo da apnéia do sono, com especificidade e sensibilidade próximas de 95% (41). Este exame requer uma estada noturna do paciente em um laboratório do sono onde se realiza a monitorização da saturação de oxigênio (oximetria), eletrocardiograma (ECG), eletroencefalograma (EEG) para avaliar os estágios do sono, fluxo aéreo nasal/oral, tônus da musculatura

maxilar por meio da eletromiografia, posição do corpo durante o sono, por meio de gravação de vídeo, e movimentos do tórax e abdome. Todas essas medidas permitem identificar o tipo de distúrbio respiratório relacionado ao sono.

O diagnóstico da AOS é baseado no índice apnéia-hipopnéia (IAH), que se refere ao número de apnéias e hipopnéias por hora durante o sono. Um IAH ≥ 5 eventos/hora, associado à presença de sintomas de sonolência excessiva durante o dia, confirma a presença de AOS (42). A gravidade da AOS é baseada na frequência de eventos respiratórios anormais durante o sono e segundo a *American Academy of Sleep Medicine* (35), a AOS pode ser classificada da seguinte maneira:

- Leve: IAH = 5-15 eventos/hora;
- Moderada: IAH = 15-30 eventos/hora
- Grave: IAH ≥ 30 eventos/hora.

A PSG é entretanto um exame complexo de alto custo e o seu acesso ainda está limitado a centros de diagnóstico dos distúrbios do sono. Neste contexto existem alguns instrumentos que podem ser utilizados para determinar o risco de um indivíduo desenvolver AOS e poderiam auxiliar na seleção de pacientes de alto risco antes de encaminhá-los a uma avaliação mais detalhada.

A oximetria noturna tem sido utilizada para avaliar os distúrbios respiratórios do sono e embora exista uma correlação entre as alterações na saturação de oxigênio e o IAH, esse método não é capaz de detectar o tipo de distúrbio respiratório presente (43).

A escala de *Epworth Sleepiness* (anexo 1) é um questionário que detecta o grau de sonolência diurna, embora dependa da percepção individual de cada paciente (35,44). O questionário de Berlin (anexo 2) (45), é uma ferramenta bastante utilizada para estratificar o risco para AOS e incorpora múltiplas questões relacionadas à sonolência diurna, presença, severidade e frequência de ronco noturno, além de informações sobre obesidade e história de hipertensão arterial sistêmica (46). Baseando-se na pontuação registrada em nessas 3 categorias (Anexo 3), pode se definir os pacientes com alto ou baixo risco para AOS (45).

Embora forneçam informações que auxiliam a avaliação clínica destes pacientes existe pouca evidência de que esses questionários possam melhorar a acurácia diagnóstica dos pacientes (35,46).

RESPOSTA CARDIOVASCULAR DURANTE O SONO

Em indivíduos saudáveis, é possível observar alterações cardiovasculares nos estágios distintos durante o sono. A atividade nervosa simpática, frequência cardíaca, pressão arterial, volume sistólico, débito cardíaco e resistência vascular sistêmica, são progressivamente reduzidos durante os estágios profundos do sono (sono não-REM) (47). Nos estágios 3 e 4 existe predomínio do sistema nervoso parassimpática sobre o simpático e observa-se diminuição lenta e gradual arterial sistólica (PAS), que ocorre paralelamente à queda de atividade física e metabólica, caracterizando o descenso noturno(48).

O período de sono no qual ocorrem os movimentos rápidos dos olhos (sono REM), quando há maior probabilidade de ocorrência de sonhos, é caracterizado por flutuações tanto da pressão arterial como frequência cardíaca (FC). Existe nesse período grande dessincronia (sono dessincronizado), com intensa atividade cerebral (semelhante à da vigília), redução da temperatura corporal baixa e a atividade muscular atinge o seu menor grau, a PAS e a FC também estão diminuídas(49). Entretanto de tempos em tempos, observa-se aumento da atividade nervosa simpática seguida de elevações bruscas da PAS, FC e dilatação pupilar, que em média, atingem níveis similares aos registrados durante os períodos de vigília (47).

Em indivíduos com AOS, os períodos recorrentes de apnéia interrompem as interações fisiológicas normais entre o sono e o sistema

cardiovascular. Neste sentido, uma série de alterações hemodinâmicas acontece durante os períodos de hipoxemia, hipercapnia e aumento da atividade simpática e, conseqüentemente, podem levar ao desenvolvimento e ou agravamento da doença cardiovascular (figura 3). Portanto, a presença de AOS promove respostas neurais, humorais, metabólicas, vasculares, inflamatórias e mecânicas podem explicar a associação entre AOS e doenças cardiovasculares.

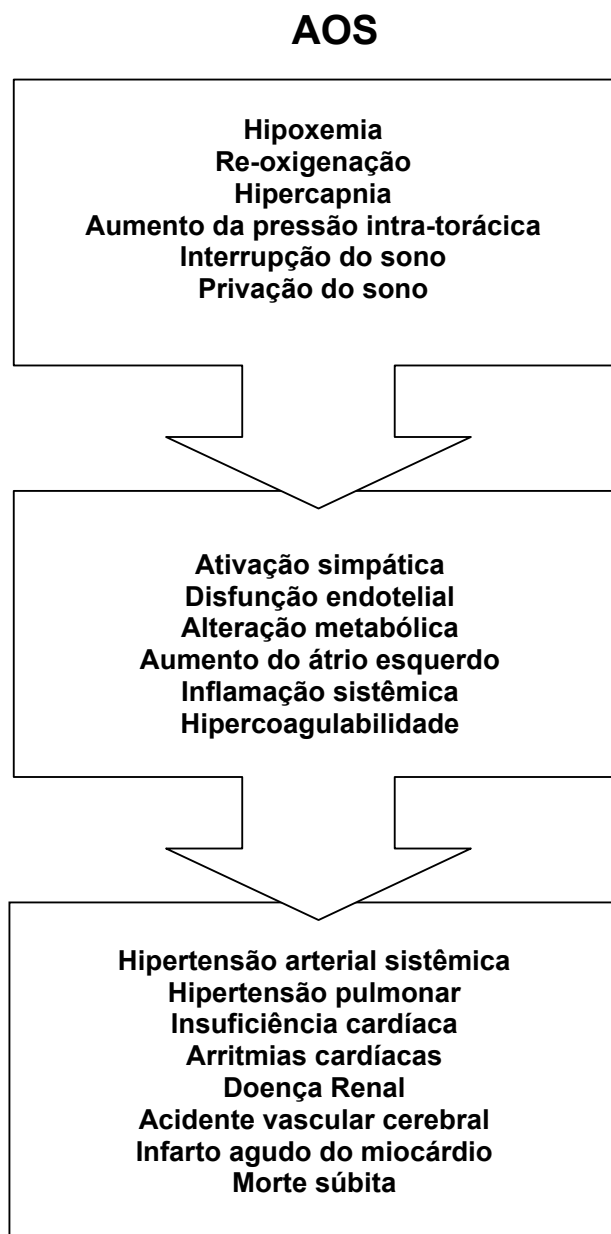


Figura 3: Componentes fisiopatológicos da AOS e mecanismo de ativação de doença cardiovascular.

AOS E DOENÇA CARDIOVASCULAR: MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

Fatores neurais

Atividade nervosa simpática periférica: A hipoxemia provocada pelos repetidos episódios de apnéia estimulam os quimiorreceptores centrais e periféricos, com conseqüente aumento na atividade simpática e vasoconstricção periférica. Isto resulta no aumento da pressão arterial principalmente no fim do episódio da apnéia, quando ao reassumir a respiração, os níveis negativos de pressão intratorácica aumentam o retorno venoso e o débito cardíaco em uma periferia vasoconstrita que pode resultar em níveis pressóricos tão elevados como 240/130 mmHg (figura 4) (50).

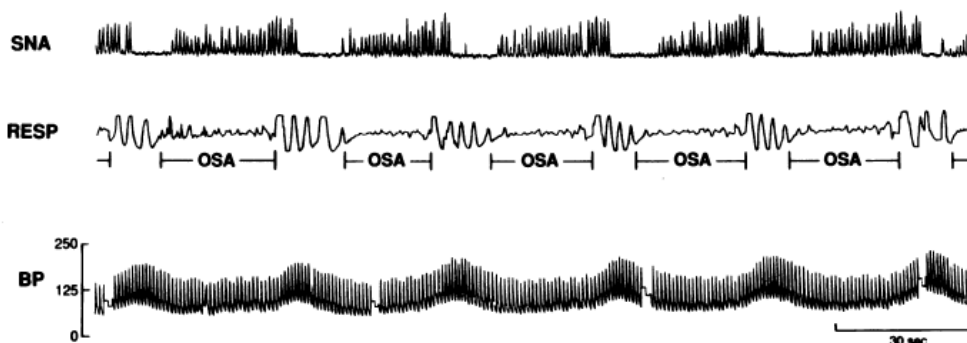


Figura 4. Exemplo de um estudo realizado durante sono, onde obteve-se registro da atividade nervosa simpática (SNA), por meio de microneurografia do nervo fibular, esforço respiratório (RESP) e pressão intra-arterial (BP em mmHg), demonstrando oscilações constantes na pressão arterial e atividade nervosa simpática em resposta aos episódios repetitivos de apnéia obstrutiva (OSA). (adaptado de Somers VK *et al.* *J Clin Invest.* 1995;96(4):1897-1904).

Essas alterações podem ocorrer em pessoas com AOS sem outra doença associada e é independente da presença de obesidade (51). Também é importante ressaltar que a atividade simpática elevada persiste nestes pacientes no período de vigília, mesmo em condições de normoxia (50,52). Este fenômeno é acompanhado de taquicardia, aumento das variabilidades da frequência cardíaca (VFC) e da pressão arterial (53) aumentando, assim, o risco para hipertensão arterial (54) e lesão de órgãos-alvo (55,56).

Controle Barorreflexo: a redução da sensibilidade barorreflexa é um dos mecanismos propostos para explicar a persistência de atividade simpática elevada, mesmo durante o período de vigília (57). Alguns estudos mostraram que a sensibilidade barorreflexa estaria reduzida (58,59). enquanto outros mostraram que esse reflexo estaria inalterado em pacientes com AOS, durante o dia (60,61). Bonsignore e cols, 2002, demonstraram que a sensibilidade barorreflexa estaria reduzida também durante o período noturno, entretanto um possível fator de confusão seria a obesidade, já que os pacientes com AOS tinham IMC = 35 kg/m^2 e o grupo controle o IMC era 24 kg/m^2 (62).

Recente estudo, mostrou que pacientes com AOS grave têm a sensibilidade barorreflexa reduzida, e isto estaria relacionado à hipóxia intermitente independente de possíveis fatores de confusão, este estudo também demonstrou que o tratamento com a ventilação não-invasiva com pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP) melhora significativamente a sensibilidade barorreflexa (57).

Inflamação Sistêmica: Os períodos de hipoxemia e privação do sono são mecanismos importantes para desencadear o processo de inflamação sistêmica por meio da liberação de mediadores inflamatórios como moléculas de adesão e citocinas, o que parece atenuar-se após o tratamento com o CPAP (63,64). Marcadores inflamatórios como a proteína C reativa e amiloide A sérico estão aumentados em pacientes com AOS e estão ligados a um mau prognóstico cardiovascular (65-67).

Fatores Metabólicos:

Leptina: pacientes que apresentam AOS também possuem aumento nos níveis de leptina, independente do índice de massa corpórea (IMC) (68) e um estudo prévio sugeriu que fatores genéticos (69), presença de hipoxemia e hipercapnia podem explicar esse fenômeno (70). Níveis elevados de leptina circulante estão associados com o aumento da atividade simpática, agregação plaquetária e a maior probabilidade de eventos cardiovasculares (71,72).

Resistência à Insulina: dados da literatura sugerem uma associação entre AOS e a intolerância a glicose, independente do IMC (73-75). Também há relatos de alta prevalência de diabetes mellitus (DM) em pacientes com AOS (76). O aumento de catecolaminas circulantes, privação de sono e hipoxemia podem estar associados com a resistência a insulina (77,78). Pacientes com AOS têm maior probabilidade de apresentar a síndrome metabólica (79).

Entretanto, ainda não está claro qual seria o papel da AOS na fisiopatologia desta síndrome (80).

Fatores Mecânicos

Durante os episódios de apnéia, o esforço inspiratório, diante da via aérea ocluída, gera níveis elevados de pressão negativa no tórax e podem atingir valores entre 60 a 80 mmHg negativos. Este fenômeno afeta a morfologia e o desempenho cardíaco (81). Como consequência, observa-se aumento do estresse de parede, pós-carga e tamanho dos átrios (82), função diastólica prejudicada (83,84), dilatação da aorta e maior propensão para a dissecação arterial (84). Entretanto, não há dados definitivos sobre a influência destes fatores no desenvolvimento de hipertrofia e remodelamento ventricular.

Mecanismos vasculares

Substâncias vasoativas: os recorrentes períodos de hipoxemia induzem a liberação de substâncias vasoativas e tróficas que promovem vasoconstrição persistente por horas. Foi demonstrado que a endotelina, um potente agente vasoconstritor, é liberado em cultura de células durante períodos de hipóxia (85). Além disso, os níveis de endotelina aumentam em pacientes com AOS e reduzem após o tratamento com CPAP (86).

Estresses oxidativo: alguns estudos sugeriram que os períodos de hipoxemia e re-oxigenação presentes nos pacientes com AOS, podem estar relacionados com o desencadeamento do estresse oxidativo em seres humanos (87-89). Entretanto, como o estresse oxidativo descompensado foi demonstrado apenas em pacientes com AOS e doença cardiovascular (90,91), ainda não está claro se este resultado seria uma consequência da apnéia do sono ou da doença cardiovascular (91,92).

Disfunção endotelial: a disfunção endotelial parece desempenhar importante papel no desenvolvimento, progressão e complicações relacionadas à aterosclerose (93). Em pacientes com AOS, a inflamação sistêmica, ativação simpática, o aumento da pressão arterial e o estresse oxidativo podem contribuir para o desenvolvimento de disfunção endotelial. Ademais, a AOS também pode prejudicar a produção endotelial de óxido nítrico (94) e um estudo recente demonstrou que a vasodilatação da artéria braquial melhora após o tratamento com o CPAP (95,96). Ainda não existe informação sobre o papel da AOS na disfunção endotelial após IAM.

Trombose: a AOS também tem sido associada ao aumento da ativação plaquetária (97-100), aumento dos níveis séricos de fibrinogênio (101,102), fatores de coagulação (fator VIIa e fator XIIa), complexo trombina/antitrombina (103) e inibidor do ativador do plasminogênio I (PAI-1) (104).

Entretanto há poucos dados sobre o assunto e os estudos existentes sobre as alterações da coagulação sanguínea em pacientes com AOS não levaram em consideração a presença ou não de fatores como DM e obesidade (105). Portanto, mais estudos são necessários a fim de esclarecer o papel de mecanismos homeostáticos e da hipercoagulação como fatores de risco para a doença cardiovascular em pacientes com AOS.

INIBIDOR DO ATIVADOR DO PLASMINOGÊNIO (PAI-1)

O inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) é um dos dois principais inibidores da fibrinólise e atua sobre o ativador tecidual do plasminogênio (106). O PAI-1 plasmático é sintetizado em diferentes locais incluindo endotélio, tecido adiposo e fígado. Um estudo recente sugeriu que as plaquetas também são responsáveis pela contínua produção do PAI-1 (107).

Altas concentrações plasmáticas do PAI-1 estão associadas a vários distúrbios trombóticos (106), incluindo infarto agudo do miocárdio (108). Níveis plasmáticos do PAI-1 também se encontram elevados em indivíduos obesos, e estão relacionados à gordura visceral, o que sugere que o tecido adiposo é a fonte primária do PAI-1 nesses indivíduos (59). Em idosos também foi observado aumento da atividade do PAI-1 sendo esse fenômeno era influenciado pelos níveis elevados de triglicerídeos (109). A apnéia do sono também tem sido relacionada ao aumento na atividade do PAI-1 (110).

Angleton e cols demonstrou a existência de uma variação diurna dos níveis do PAI-1 com um pico no início da manhã, e isso poderia estar relacionado ao a pico de ocorrência de IAM (111). Entretanto, Fujino e cols, não encontrou diferença nos níveis do PAI-1 não foi diferente em pacientes que sofreram IAM no período da manhã (entre 06:00 h e o meio-dia) e aqueles que tiveram IAM nas demais 18 horas do dia. É importante ressaltar que esses dados podem não ser conclusivos devido ao número limitado de pacientes (112). Neste sentido, mais estudos são necessários para confirmar uma possível associação entre os níveis de PAI-I e o desencadeamento do IAM.

APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO, ISQUEMIA MIOCÁRDICA E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Dados da literatura demonstram que pacientes com doença arterial coronariana (DAC) têm maior prevalência de apnéia do sono do que pacientes sem esta doença (113-115). Muitas alterações fisiopatológicas ocasionadas pela apnéia do sono, como a hipoxemia intermitente grave, acidose respiratória, vasoconstrição por aumento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), aumento da pressão arterial sistêmica simultaneamente à alterações das pressões transmuralis intra-torácica e cardíaca, poderiam desencadear isquemia cardíaca (116). As alterações cardíacas e vasculares desencadeados pela AOS, como a disfunção endotelial e inflamação sistêmica, podem promover, em longo prazo, danos estruturais nas artérias coronárias (117).

De fato, pacientes com apnéia do sono apresentam angina noturna e inversão do segmento ST, que diminuem após o tratamento com o CPAP (118). Entretanto não há evidência de injúria miocárdica noturna detectável por meio de medidas de troponina C cardíaca em pacientes com AOS (119).

Em um estudo caso-controle foi verificada uma significativa associação entre a AOS e IAM mesmo após ajuste para possíveis fatores de confusão como hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e obesidade (116). Moee e cols, em estudo prospectivo, demonstraram que a presença de AOS em

pacientes com DAC está associada ao aumento do risco de morbi- mortalidade (60-70%) em um seguimento de 5 anos (117).

VARIAÇÃO CIRCADIANA DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Na população em geral existe uma variação circadiana de ocorrência de IAM e morte súbita com um pico de incidência destes eventos no período da manhã (06:00 h ao meio-dia) (120,121).

Vários fatores podem estar relacionados à variação circadiana de trombose e oclusão coronariana, como o aumento na agregação plaquetária (122), aumento nos níveis de catecolaminas circulantes (123) e consequente pico na frequência cardíaca e pressão arterial no período da manhã (124). Estudos demonstraram que no período da manhã existe uma redução dos níveis do ativador tecidual de plasminogênio (t-PA) aumento da atividade do PAI-1, e consenquentemente redução da atividade fibrinolítica. Estes dados sugerem a existencia de maior tendência na formação de trombos no período da manhã (111,125).

Recente estudo sugeriu que a ocorrência de morte súbita em pacientes com AOS e maior durante o sono, o que contrasta com os achados em pacientes sem AOS, nos quais a maior probabilidade de eventos cardíacos ocorre no período de 06:00 h ao meio dia (126). Portanto, a presença da AOS parece afetar o horário de ocorrência de morte súbita. Por outro lado, ainda

não foi totalmente esclarecido qual seria a causa da ocorrência de morte súbita no período noturno em pacientes com AOS. Uma hipótese é de que esse fenômeno poderia estar relacionado a ocorrência de IAM ou acidente vascular cerebral ou arritmias cardíacas ou outras causas.

A AOS desencadeia respostas fisiopatológicas agudas durante o período de sono, como previamente descrito, o que pode ocasionar ruptura da placa aterosclerótica, trombose coronariana e IAM.

As respostas fisiopatológicas agudas desencadeadas pela AOS durante o sono podem ocasionar a ruptura da placa aterosclerótica, trombose coronariana e o IAM. Portanto se a presença da AOS seria um fator desencadeador para ocorrência de IAM, é de se esperar que o início dos sintomas anginosos ocorra durante a noite, um período no qual a incidência desta doença na população em geral, é menor.

Neste sentido, foi proposto, para esta tese de doutorado, um estudo para testar a hipótese de que pacientes com AOS apresentam o início dos sintomas anginosos com maior frequência durante o sono (período noturno), e que isto poderia estar associado à redução da atividade trombolítica durante esse período.

OBJETIVO

OBJETIVOS

Geral:

Avaliar o padrão circadiano do infarto agudo do miocárdio em pacientes com apnéia obstrutiva do sono

Específicos:

Verificar a relação entre os níveis do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) e a presença de apnéia obstrutiva do sono em pacientes após o infarto agudo do miocárdio.

Verificar a relação entre os níveis do inibidor do ativador do plasminogênio I e o início de sintomas de infarto agudo do miocárdio.

Avaliar a influência da apnéia obstrutiva do sono sobre a função endotelial em pacientes após o infarto agudo do miocárdio.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Institucional da Mayo Clinic, Rochester, MN, EUA. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início dos testes.

Trata-se de um estudo caso-controle que faz parte de um protocolo prospectivo para avaliar o prognóstico de pacientes com apnéia do sono após o IAM. Até o presente momento foram incluídos 92 pacientes com idade variando de 35 a 90 anos, sem distinção de etnia, mas prevalecendo casualmente os caucasianos, com o diagnóstico de IAM, admitidos no Saint Marys Hospital – Mayo Clinic- Rochester, MN, EUA.

Critérios de inclusão

Pacientes admitidos no hospital com diagnóstico de IAM.

Critérios de exclusão

- 1) pacientes sem dor torácica típica;
- 2) pacientes que não tinham certeza do horário de início da angina;
- 3) pacientes com AOS e tratados previamente com CPAP.

O diagnóstico de IAM foi feito pelo médico assistente e confirmado por meio das seguintes alterações nos marcadores cardíacos: 1) aumento da

concentração de creatino fosfoquinase fração MB (CKMB) 2 vezes acima dos limites da normalidade ($\leq 6,2$ ng/mL) e 2) elevação da atividade da Troponina T cardíaca ($> 0,03$ ng/ml).

O horário de início do IAM foi determinado pela dor torácica que ocasionou a vinda do paciente ao hospital. Essa estratégia de avaliação do horário do IAM foi validada em estudo prévio no qual os autores compararam o relato de início da dor torácica com os níveis e cinética de marcadores cardíacos (121).

Polissonografia (PSG)

Todos os pacientes foram submetidos a uma PSG completa entre 2 a 4 semanas (média de 16 dias) após o IAM com o intuito de identificar a presença e gravidade da AOS. A PSG foi realizada com um sistema que incluía EEG, eletro-oculografia, eletromiografia, oximetria, medida de fluxo aéreo através de termostato oronasal para identificação das apnéias, transdutor de pressão nasal para identificação das hipopnéias e medidas das excursões abdominais e torácicas (Compumedics Siesta Wireless Sleep Recorder, Oxford Instruments, UK). Apnéias obstrutivas e hipopnéias foram definidas por critério padrão de acordo com o manual da *American Association of Sleep Medicine*. Um índice de apnéia-hipopnéia (IAH) ≥ 5 eventos/hora estabeleceu o diagnóstico de AOS. Todas as medidas e o diagnóstico foram feitos manualmente, por um especialista, de maneira “cega” com relação ao horário de início dos sintomas

do IAM. As figuras 5 e 6 são exemplos típicos de PSG obtidos em pacientes após o IAM sem e com apnéia do sono, respectivamente.

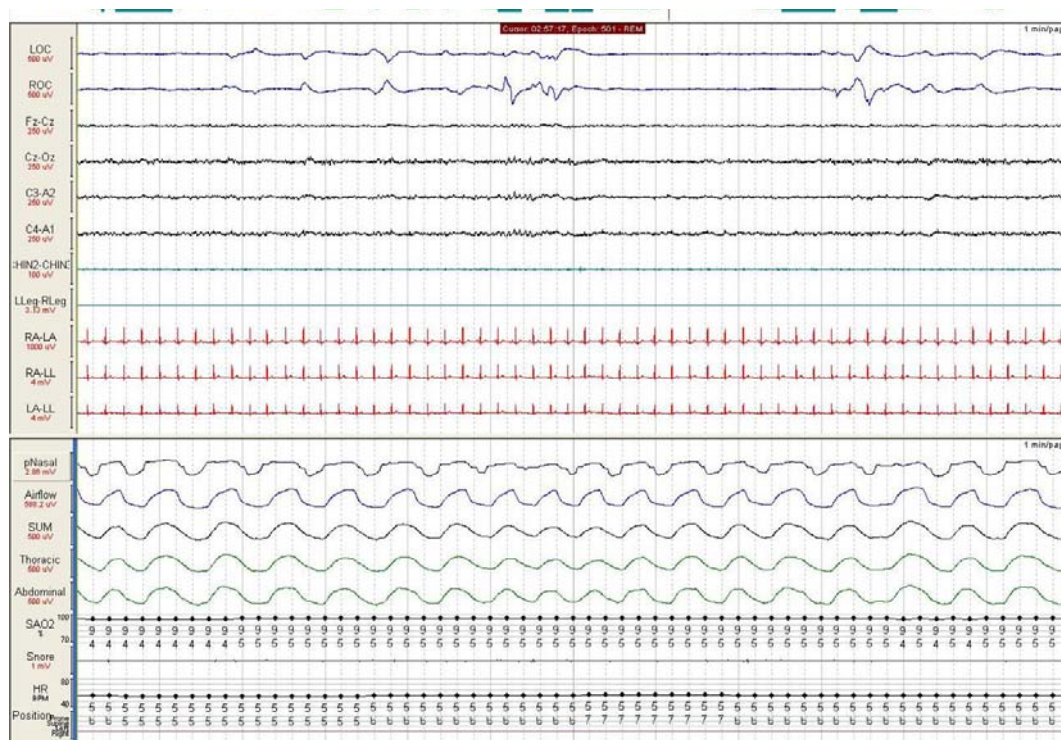


Figura 5. Exemplo típico de registro polissonográfico normal em paciente após infarto do miocárdio. Registro do eletrooculograma: LOC = eletrodo esquerdo ; ROC = eletrodo direito; eletroencefalograma: Fz-Cz = eletrodo frontal, Cz-Oz = eletrodo occipital, C3-A2 = eletrodo central, C4-A1 = eletrodo central; eletromiograma: Chin2-Chin3 = submentoniano e LLeg-Rleg = tibial anterior; eletrocardiograma: RA-LA = derivação DI , RA-LL = DII e LA-LL = DIII ; pNasal = fluxo aéreo registrado por meio de um termistor e Airflow = fluxo aéreo registrado por meio transdutor de pressão nasal; Thoracic = esforço respiratório toracico e Abdominal = esforço respiratório do abdômen; SAO_2 = oximetria de pulso; Snore = registro do ronco.

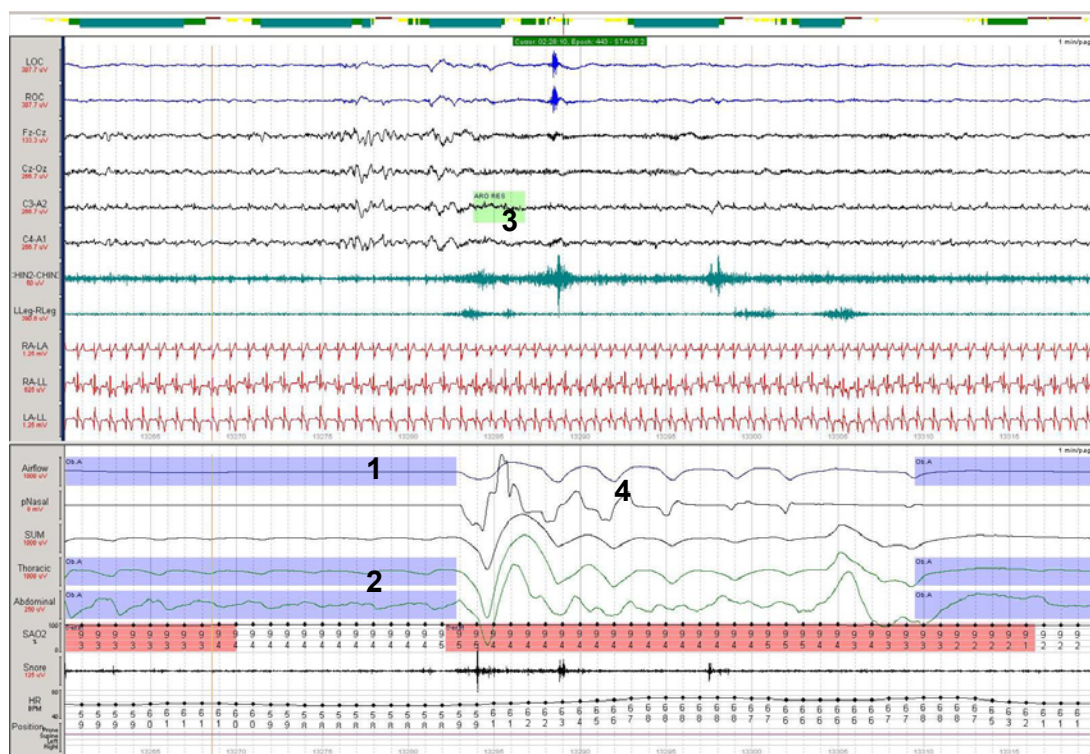


Figura 6. Exemplo típico de registro polissonográfico em paciente com AOS após infarto do miocárdio. Registro do eletrooculograma: LOC = eletrodo esquerdo ; ROC = eletrodo direito; eletroencefalograma: Fz-Cz = eletrodo frontal, Cz-Oz = eletrodo occipital, C3-A2 = eletrodo central, C4 –A1 = eletrodo central; eletromiograma: Chin2-Chin3 = submentoniano e LLeg-Rleg = tibial anterior; eletrocardiograma: RA-LA = derivação DI , RA-LL = DII e LA-LL = DIII ; pNasal = fluxo aéreo registrado por meio de um termistor e Airflow = fluxo aéreo registrado por meio transdutor de pressão nasal; Thoracic = esforço respiratório torácico e Abdominal = esforço respiratório do abdômen; SAO₂ = oximetria de pulso; Snore = registro do ronco.

Note que há longo período de apnéia , comprovado pela ausência de fluxo aéreo(1) mesmo na presença de esforço respiratório(2), seguido de um período de despertar(3) e restabelecimento do fluxo aéreo(4).

Inibidor do ativador do plasminogênio I (PAI-1)

As amostras de sangue foram obtidas à noite (21:00 h) e pela manhã (06:00 h), utilizando um tubo com EDTA. As amostras eram centrifugadas e o plasma armazenado a -70°C , para posterior análise.

A atividade do PAI-1 foi determinada pelo método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) de acordo com instruções do fabricante (*Molecular Innovations*, Southfield, MI). A análise bioquímica foi feita de maneira cega quanto ao início dos sintomas e a presença de AOS.

Avaliação da função endotelial

A função endotelial foi avaliada por meio da medida de vasodilatação mediada por fluxo (VMF) na artéria braquial utilizando o *doppler* vascular. Esse é um método amplamente utilizado por ser uma técnica não-invasiva que se correlaciona à função endotelial das artérias coronárias (127).

A VMF é um processo mediado pelo endotélio e reflete o relaxamento da artéria após o aumento de fluxo local e, portanto, aumento no *shear stress*, provocando a liberação de óxido nítrico (128-130).

O estudo da VMF foi realizado sempre às 6 horas da manhã. A imagem da artéria braquial direita era realizada a 2 cm acima da fossa antecubital no plano longitudinal utilizando o aparelho ACUSON Sequoia C256 (*Echocardiography System*, Siemens, USA), e um transdutor linear (6-MHz). O ECG era registrado simultaneamente durante este procedimento.

Primeiramente, obtinha-se a imagem em repouso e marcava-se o local da artéria, para aquisição posterior de novas imagens no mesmo local.

A VMF foi induzida por meio da insuflação de um manguito de pressão no antebraço, a pressão utilizada foi de 40 mmHg acima da pressão sistólica durante 5 minutos. As imagens eram obtidas 60 segundos após desinsuflação do manguito.

As imagens foram armazenadas e analisadas de maneira “cega” por 2 investigadores. As medidas do diâmetro da artéria braquial foram sempre no fim da diástole (onda R do ECG) e obtinha-se uma média de 5 medidas consecutivas. A resposta vasodilatadora mediada por fluxo após a hiperemia reativa é expressa como a variação percentual a partir do diâmetro de repouso.

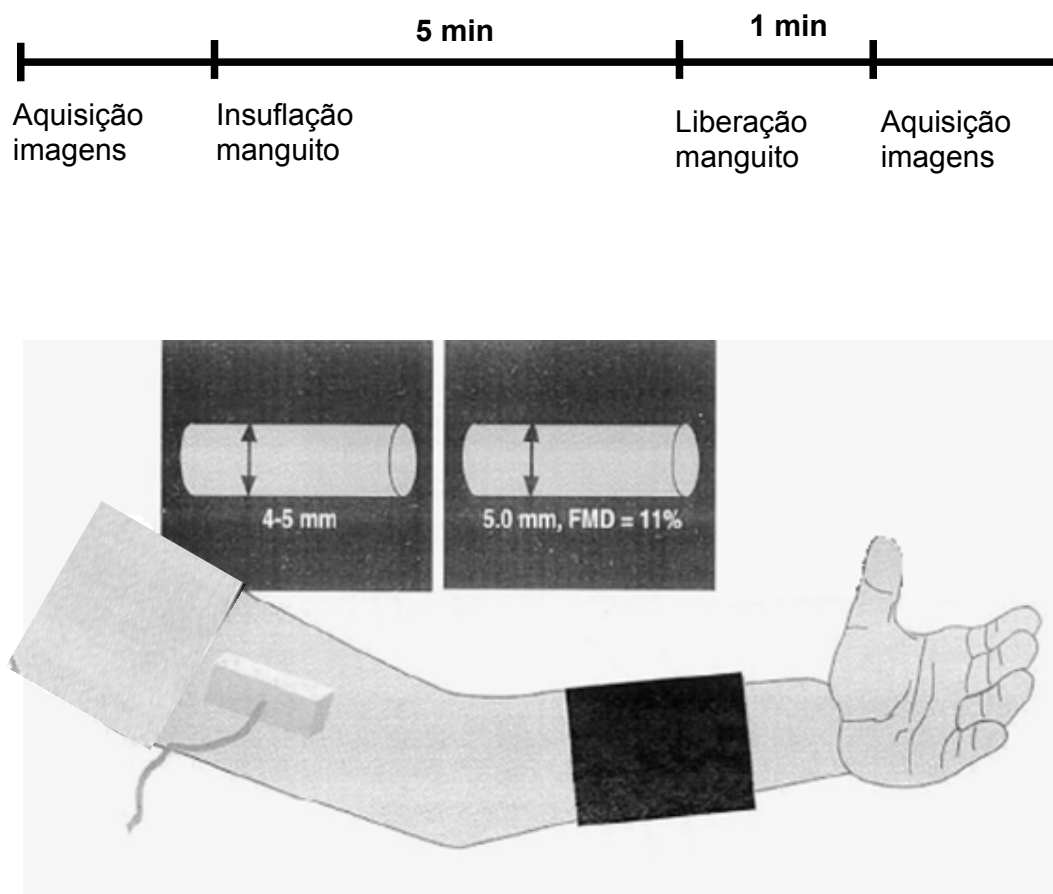


Figura 7: Desenho esquemático mostrando posicionamento do manguito e transdutor linear para medida da vasodilatação mediada por fluxo. (Adaptado de Corretti, MC e cols. *JACC* 2002; 39:257-265)

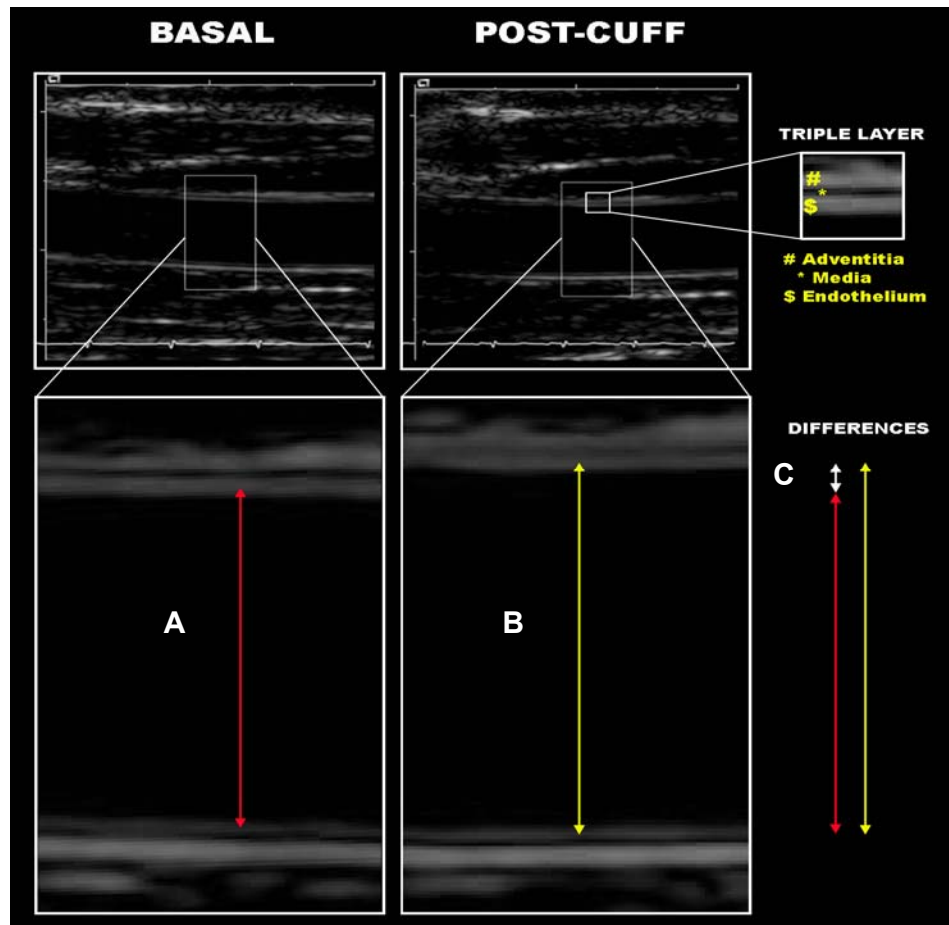


Figura 8: Imagem da artéria braquial obtida por meio da ultra-sonografia de alta resolução. Medida do diâmetro da artéria em repouso (A - seta vermelha) e após hiperemia reativa (B - seta amarela), a função endotelial ou da vasodilatação mediada por fluxo é expressa por meio da variação % do diâmetro da artéria braquial (C- seta branca). (*Mayo Clinic and Foundation*)

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características dos pacientes são apresentadas como média (\pm DP, para idade e IMC e EPM para as outras variáveis) ou percentagens. As variáveis quantitativas foram comparadas utilizando o teste *t* de *Student* para amostra não-pareada ou teste não-paramétrico de *Kruskall-Wallis*. As variáveis qualitativas foram comparadas utilizando Chi-quadrado ou teste exato de Fisher (quando a frequência esperada era < 5). A frequência de distribuição do início do IAM foi realizada em intervalos de 6 (meia noite-05:59; 06:00 – 11:59; meio dia-17:59; 18:00 – 23:59) ou 8 horas (20:00-05:59; 06:00-13:59; 14:00-21:59) em pacientes com e sem AOS. Esta distribuição temporal foi comparada utilizando o teste exato de Fisher.

O cálculo do *Odds Ratio* intra-grupos foi realizado para determinar qual a chance de um paciente com AOS apresentar o IAM no período da madrugada (entre meia-noite e 05:59) comparado com as 18 horas restantes.

Foi utilizada a regressão linear para identificar os possíveis preditores da função endotelial, e seguido pela construção de um modelo de análise multivariada para identificar os melhores preditores.

As análises foram realizadas utilizando o programa estatístico JMP versão 7 (SAS Institute; Cary, NC).

RESULTADOS

RESULTADOS

Variação diurna do IAM

A amostra deste estudo incluiu 92 pacientes (71 homens e 21 mulheres), média de idade 61 ± 13 anos e índice de massa corpórea 30 ± 5 kg/m². Utilizando um índice de IAH ≥ 5 eventos/hora como critério de diagnóstico, a prevalência de AOS foi de 70%. Quando utilizado um ponto de corte mais rigoroso (IAH ≥ 10 eventos/hora), ainda assim, metade (52%) da população estudada apresentava AOS.

A prevalência de AOS foi de 70% quando se utilizou um índice de IAH ≥ 5 eventos/hora como critério diagnóstico. Quando se utilizou um ponto de corte mais rigoroso (IAH ≥ 10 eventos/hora), ainda assim, metade (52%) da população estudada apresentou o diagnóstico de AOS.

A tabela 2 mostra a comparação das características entre os pacientes com e sem AOS. A prevalência de comorbidades foi semelhante em ambos os grupos, exceto pelo fato dos pacientes com apnéia do sono serem mais idosos e possuírem níveis mais elevados de triglicerídeos. Também não houve diferença em relação à medicação utilizada antes do IAM ou no dia da realização da PSG (tabelas 3 e 4, respectivamente).

Tabela 2 Características da população estudada de acordo com presença ou não da apnéia obstrutiva do sono.

	AOS	Controle	p
	(N=64)	(N=28)	
Idade, anos	64 ± 12	57 ± 12	0,02
Sexo masculino (%)	78	75	0,7
IMC, kg/m ²	31 ± 6	28 ± 4	0,01
IAH, eventos/hora	22 ± 2,1	1,6 ± 0,3	<0,0001
Fração de ejeção (%)	51 ± 2	55 ± 2	0,11
Níveis máximos de CK, U/L	1392 ± 296	1417 ± 264	0,9
Níveis máximos de CK-MB, ng/mL	143 ± 23	134 ± 20	0,8
Hipertensão arterial sistêmica (%)	57	57	1
PAS, mmHg*	120 ± 2	116 ± 3	0,2
PAD, mmHg*	69 ± 1	67 ± 2	0,4
IAM prévio (%)	13	18	0,5
Insuficiência cardíaca (%)	5	0	0,5
Hipercolesterolemia (%)	67	61	0,6
Colesterol total, mg/dL	178 ± 5	161 ± 6	0,06
HDL, mg/dL	43 ± 2	41 ± 2	0,4
LDL, mg/dL	108 ± 4.9	101 ± 6.2	0,4
Tabagismo (%)	24	36	0,3
Diabetes mellitus (%)	25	11	0,1
Triglicerídeos, mg/dL	153 ± 14	101 ± 11	0,02
Glicose, mg/dL	118 ± 4	112 ± 5	0,4

IMC=índice de massa corpórea, IAH=índice de apnéia-hipopnéia, CK=creatino-fosfoquinase, CKMB=creatino-fosfoquinase fração MB, PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica (*valores obtidos na data da realização da polissonografia), IAM=infarto agudo do miocárdio, HDL=lipoproteína de alta densidade, LDL=lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 3. Medicamentos utilizados previamente ao infarto do miocárdio de acordo com a presença ou não de apnéia obstrutiva do sono.

Medicações	AOS	Controle	p
	(N=64)	(N=28)	
Aspirina (%)	35	25	0,4
β-bloqueadores (%)	25	29	0,7
Inibidores da ECA (%)	16	21	0,5
Estatinas (%)	35	39	0,7
Antagonistas de canais de cálcio (%)	9	7	1

ECA = enzima conversora de angiotensina

Tabela 4. Medicamentos utilizados na data da realização da polissonografia de acordo com a presença ou não de apnéia obstrutiva do sono.

Medicações	AOS	Controle	p
	(N=64)	(N=28)	
Aspirina (%)	98	89	0,08
β-bloqueadores (%)	100	96	0,3
Inibidores da ECA (%)	73	78	0,6
Estatinas (%)	98	93	0,2
Antagonistas de canais de cálcio (%)	3	0	1

ECA = enzima conversora de angiotensina

A variação circadiana do início dos sintomas de IAM foi diferente nos pacientes com AOS quando comparada com o grupo controle (gráfico 1). No intervalo de meia-noite às 06:00 h, a frequência do IAM foi significativamente mais alta em pacientes com AOS, sendo 32% versus 7% ($p=0,01$) e 33% versus 14% ($p=0,03$) para o diagnóstico de AOS com $IAH \geq 5$ eventos/hora e $IAH \geq 10$ eventos/hora, respectivamente. No intervalo de 06:00 h ao meio dia, a frequência de IAM foi maior no grupo controle do que em pacientes com AOS com $IAH \geq 5$ eventos/hora (47% vs 17%, $p=0,003$).

Quando se realizou a análise baseados em intervalos de 8 horas o resultado também foi bastante semelhante (gráfico 2).

Nos pacientes em que o IAM ocorreu entre meia-noite e 06:00 h, a chance de apresentar AOS foi 6 vezes maior do que nos outros períodos do dia ($IC = 1,3 - 27,3$, $p=0,01$). Dos 22 pacientes que apresentaram início dos sintomas de IAM (dor torácica) entre meia-noite e 6 horas da manhã, 20 deles (91%) foram diagnosticados com AOS.

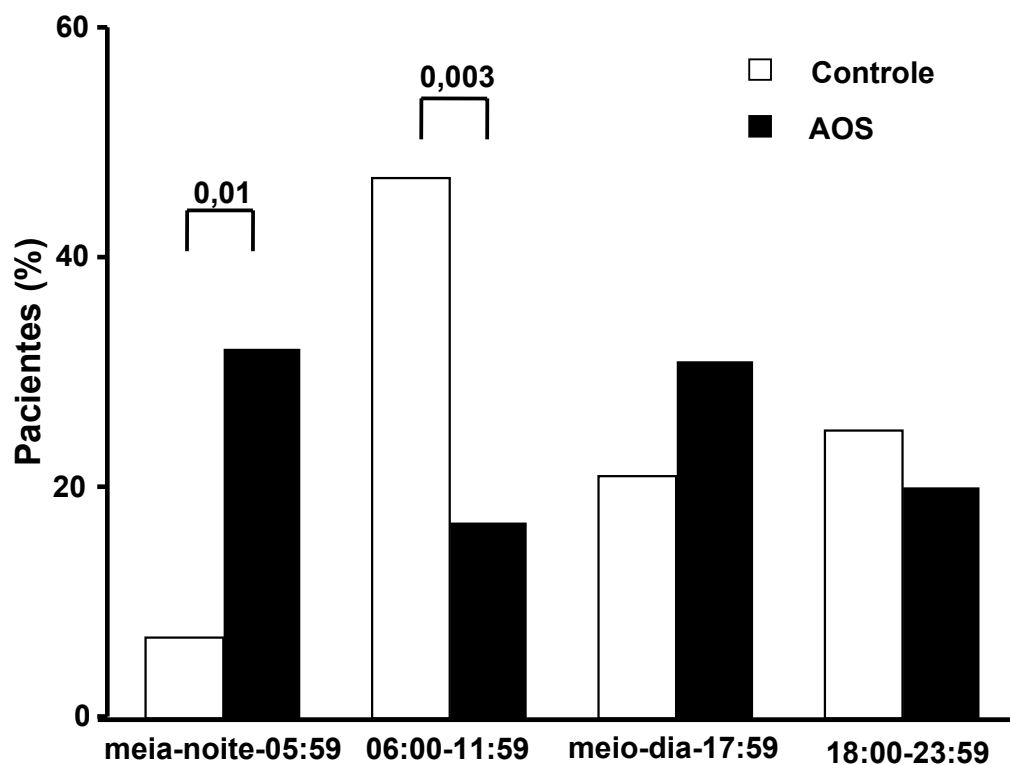


Gráfico 1. Variação circadiana de ocorrência de infarto agudo do miocárdio em 64 pacientes com apnéia obstrutiva do sono (AOS) e 28 pacientes sem AOS (controle), baseada em quatro intervalos de seis horas.

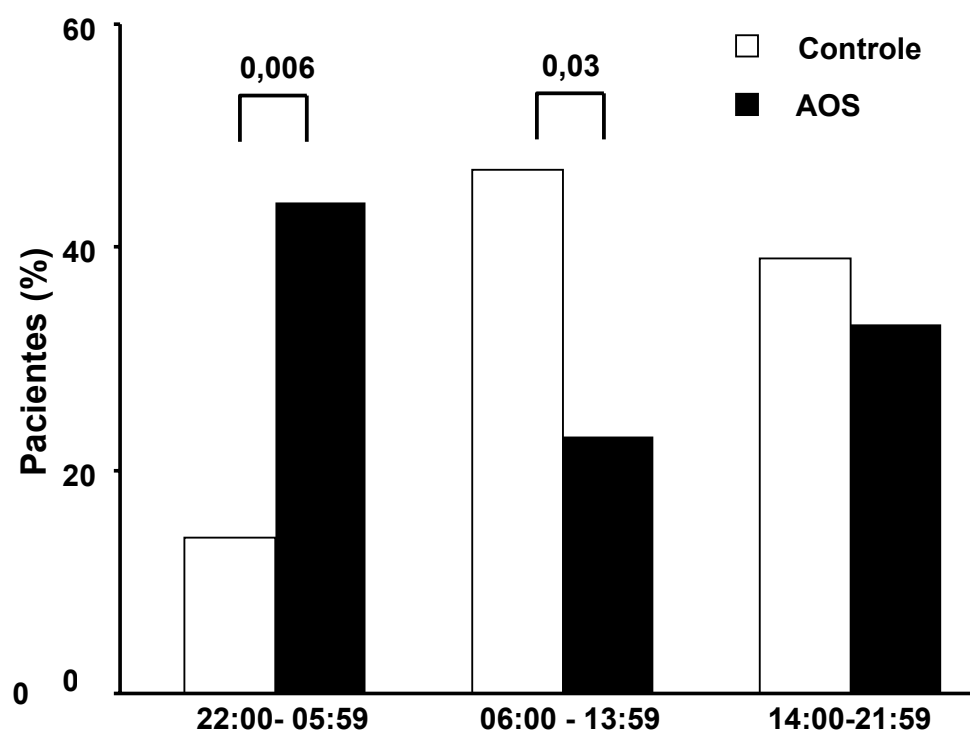


Grafico 2. Variação circadiana de ocorrência de infarto agudo do miocárdio em 64 pacientes com apnéia obstrutiva do sono (AOS) e 28 pacientes sem AOS (controle), baseada em três intervalos de oito horas.

Inibidor do Ativador do Plasminogênio

Para análise da atividade do PAI-1 plasmático utilizou-se amostras de sangue disponível de 69 pacientes. As características clínicas e as medicações utilizadas neste subgrupo foram bastante semelhantes em pacientes com e sem apnéia do sono (Tabela 5 e 6).

Em pacientes após IAM, os níveis de atividade do PAI-1 encontravam-se mais elevados no período da manhã (06:00 h) quando comparado com o período noturno (21:00 h) tanto no grupo controle ($23 \pm 3,9$ vs $10 \pm 1,9$ U/mL respectivamente, $p = 0,004$) como em pacientes com AOS ($20 \pm 2,6$ vs $11 \pm 1,7$ U/mL, respectivamente, $p = 0,007$). Entretanto, não houve diferença entre grupos, tanto para os níveis da atividade do PAI-1 no período noturno ($p = 0,7$), ou período da manhã ($p = 0,4$) (gráfico 3).

O aumento na atividade do PAI-1 durante a noite (das 21:00 às 06:00 h) foi semelhante em pacientes que apresentaram início dos sintomas no período da noite (292 ± 152 %) quando comparados àqueles com início dos sintomas nas demais 18 horas do dia (170 ± 35 %, $p = 0,5$) (gráfico 4).

O nível de atividade do PAI-1 apresentou correlação positiva ($r = 0,48$) e significativa ($p < 0,0001$) com o IMC (gráfico 5).

Tabela 5 Características do subgrupo de pacientes (N = 69) incluídos na análise da atividade do inibidor do ativador de plasminogênio de acordo com presença ou não da apnéia obstrutiva do sono.

	AOS (N=47)	Controle (N=22)	p
Idade, anos	63 ± 12	55 ± 11	0,01
Sexo masculino (%)	79	73	0,6
IMC, kg/m ²	30 ± 4	28 ± 4	0,17
IAH, eventos/hora	23 ± 2,6	1,4 ± 0,3	<0,0001
Fração de ejeção (%)	53 ± 2	55 ± 2	0,4
Valores máximos de CK, U/L	1568 ± 385	1239 ± 245	0,6
Valores máximos de CK-MB, ng/mL	165 ± 30	123 ± 19	0,4
Hipertensão arterial sistêmica (%)	55	54	0,9
PAS, mmHg	119 ± 2	114 ± 4	0,3
PAD, mmHg	68 ± 1	65 ± 2	0,3
IAM prévio (%)	13	23	0,3
Insuficiência cardíaca (%)	2	0	1
Hipercolesterolemia (%)	62	59	0,8
Colesterol total, mg/dL	180 ± 6	165 ± 6	0,11
HDL, mg/dL	43 ± 2	40 ± 2	0,5
LDL, mg/dL	108 ± 4,9	101 ± 6,2	0,4
Triglicerídeos, mg/dL	150 ± 16	96 ± 11	0,03
Tabagismo (%)	25	41	0,2
Diabetes mellitus (%)	21	4	0,09
Glicose, mg/dL	115 ± 3	108 ± 4	0,2

IMC=índice de massa corpórea, IAH=índice de apnéia-hipopnéia, CK=creatino-fosfoquinase, CKMB=creatino-fosfoquinase fração MB, PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica (*valores obtidos na data da realização da polissonografia), IAM=infarto agudo do miocárdio, HDL=lipoproteína de alta densidade, LDL=lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 6. Medicações utilizadas pelo subgrupo de pacientes incluídos na análise da atividade do inibidor do plasminogênio de acordo com a presença ou não de apnéia do sono.

Medicações	AOS	Controle	p
	(N=47)	(N=22)	
Aspirina (%)	98	86	0,09
Beta-bloqueadores (%)	100	95	0,3
Inibidores da ECA (%)	81	82	1
Estatinas (%)	96	95	1
Antagonistas de canais de cálcio (%)	2	0	1

ECA = enzima conversora de angiotensina

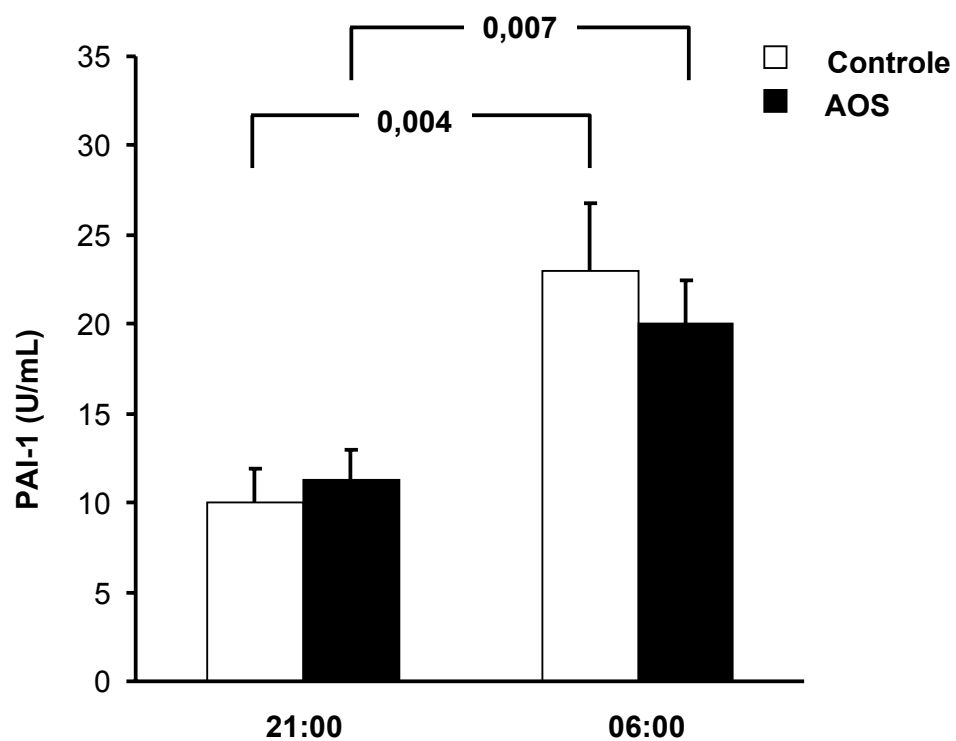


Gráfico 3. Atividade do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) nos períodos da noite e manhã em pacientes com e sem apnéia do sono.

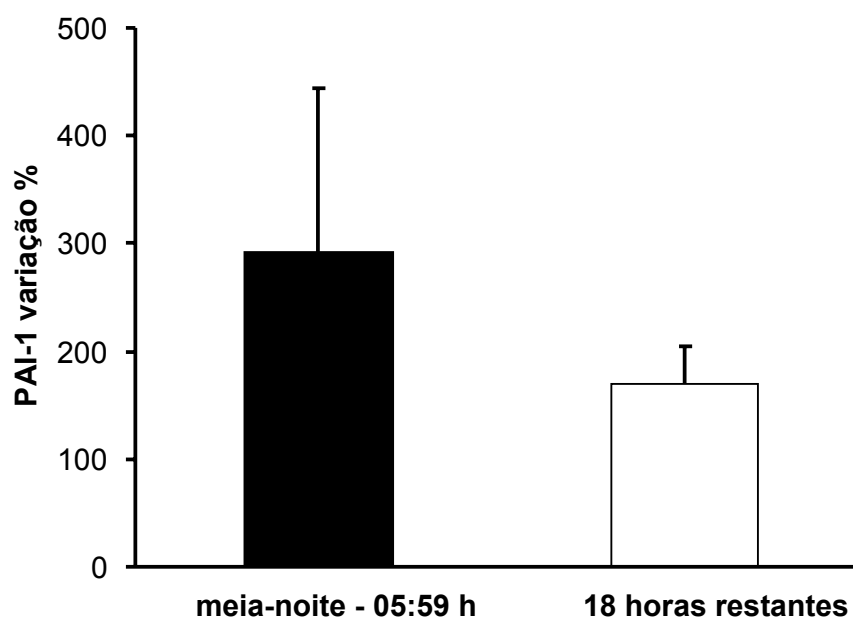


Grafico 4. Variação percentual da atividade do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) entre 21:00 e 06:00 h, em pacientes com início dos sintomas de infarto no período da manhã e comparada aos pacientes com início dos sintomas nas demais 18 horas do dia.

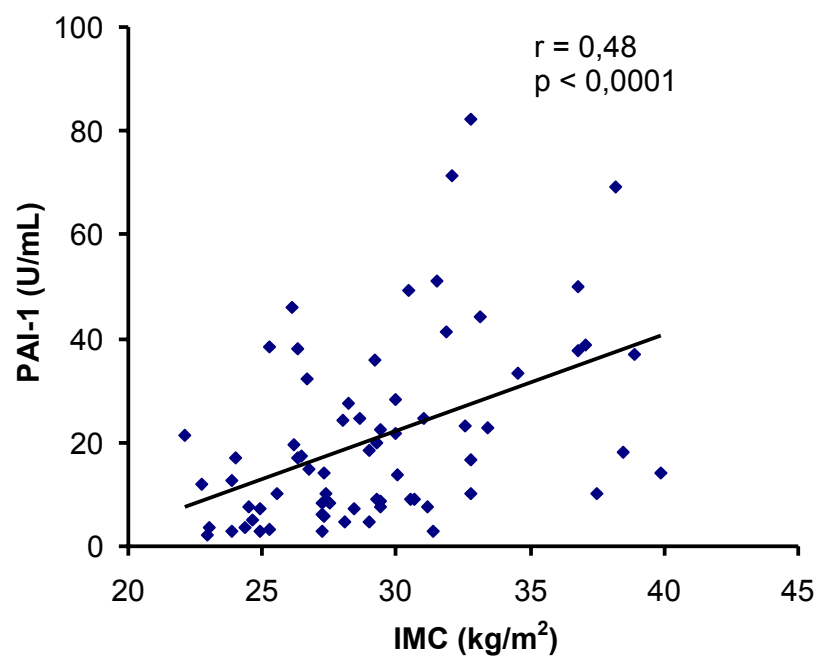


Gráfico 5: Correlação entre a atividade do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) e o índice de massa corpórea (IMC).

Função endotelial

A avaliação da vasodilatação mediada por fluxo foi realizada em 47 pacientes. Aqueles que apresentavam AOS moderada ($AHI > 15$ eventos/hora) tinham pior função quando comparado ao grupo controle (gráfico 6). Os grupos tinham características bastante semelhantes (tabela 7), exceto pelo fato de que os pacientes com AOS eram mais velhos que o grupo controle (66 ± 10 vs 57 ± 9 anos, respectivamente) e apresentarem maior índice de hipoxemia noturna, avaliado pelo valor mínimo de saturação da hemoglobina pelo oxigênio durante o sono (SaO_2 mín $80 \pm 2\%$ vs $87 \pm 1\%$, respectivamente). Também não houve diferença, em relação à medicação utilizada (tabela 8).

Houve moderada correlação inversa ($r = -0,40$) e significativa ($p = 0,006$) entre VMF e a idade (gráfico 7) e moderada correlação positiva ($r = 0,45$) e significativa ($p = 0,003$) entre os níveis mínimos de oxigenação durante o período noturno e a VMF (gráfico 8). A tabela 9 mostra os preditores da VMF identificados por meio da regressão linear. A análise multivariada mostrou que a idade e níveis mínimos de oxigenação noturna são os melhores preditores da VMF e a combinação dessas variáveis é responsável por 35% ($r^2 = 0,35$) na variação da vasodilatação mediada pelo endotélio (tabela 10).

Tabela 7 Características do subgrupo de pacientes (N = 47) incluídos na análise da função endotelial de acordo com presença ou não da apnéia obstrutiva do sono (IAH \geq 15 eventos/hora).

	AOS	Controle	p
	(N=19)	(N=28)	
Idade, anos	66 \pm 10	57 \pm 9	0,001
Sexo masculino (%)	89	82	0,6
IMC, kg/m ²	31 \pm 2	29 \pm 0.8	0,4
IAH, eventos/hora	33 \pm 4	4 \pm 0,8	<0,0001
Fração de ejeção (%)	49 \pm 2	52 \pm 2	0.4
Valores máximos de CK, U/L	1900 \pm 847	1516 \pm 355	0,6
Valores máximos de CK-MB,ng/mL	167 \pm 58	145 \pm 33	0,7
Hipertensão arterial sistêmica (%)	63	43	0,2
PAS, mmHg	117 \pm 4	117 \pm 3	0,9
PAD, mmHg	67 \pm 1	65 \pm 2	0,6
IAM prévio (%)	21	11	0,3
Insuficiência cardíaca (%)	5	0	0.4
Hipercolesterolemia (%)	68	60	0,6
Colesterol total, mg/dL	175 \pm 11	168 \pm 6	0,6
HDL, mg/dL	39 \pm 3	41 \pm 1	0,5
LDL, mg/dL	115 \pm 8	106 \pm 6	0,4
Triglicerídeos, mg/dL	157 \pm 27	123 \pm 24	0,37
Tabagismo (%)	21	50	0,04
Diabetes mellitus (%)	26	11	0,23
Glicose, mg/dL	113 \pm 4	108 \pm 3	0,4

IMC=índice de massa corpórea, IAH=índice de apnéia-hipopnéia, CK=creatino-fosfoquinase, CKMB=creatino-fosfoquinase fração MB, PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica (*valores obtidos na data da realização da polissonografia), IAM=infarto agudo do miocárdio, HDL=lipoproteína de alta densidade, LDL=lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 8. Medicções utilizadas subgrupo de pacientes (N = 47) incluídos na análise da função endotelial de acordo com presença ou não da apnéia obstrutiva do sono (IAH \geq 15 eventos/hora).

Medicções	AOS	Controle	p
	(N=19)	(N=28)	
Aspirina (%)	100	93	0,5
Beta-bloqueadores (%)	100	96	1
Inibidores da ECA (%)	79	78	1
Estatinas (%)	100	100	1
Antagonistas de canais de cálcio (%)	0	4	1

ECA = enzima conversora de angiotensina

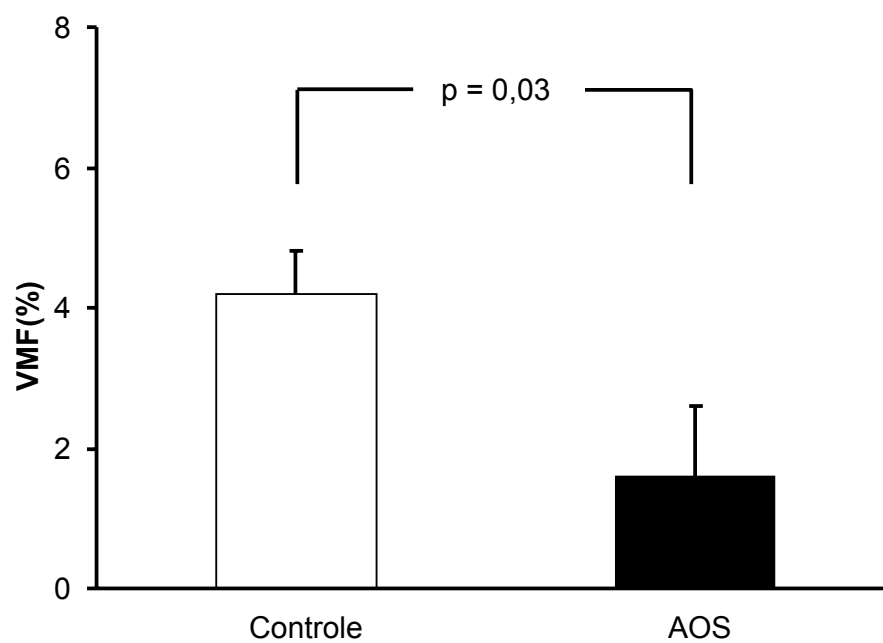


Gráfico 6. Vasodilatação mediada por fluxo (VMF) em pacientes com (n = 19) e sem (n = 28) apnéia do sono.

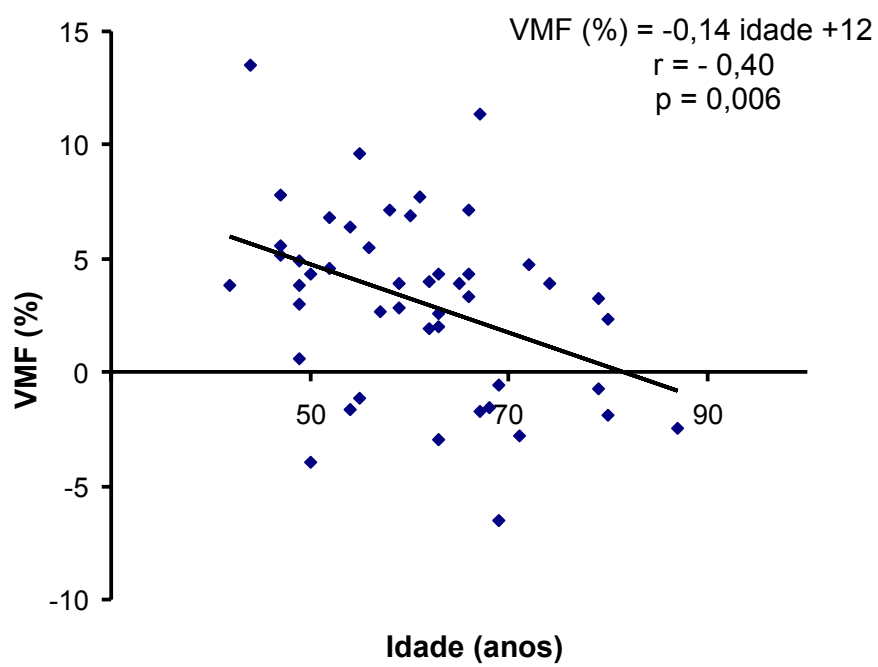


Gráfico 7. Correlação entre a vasodilatação mediada por fluxo (VMF) e idade.

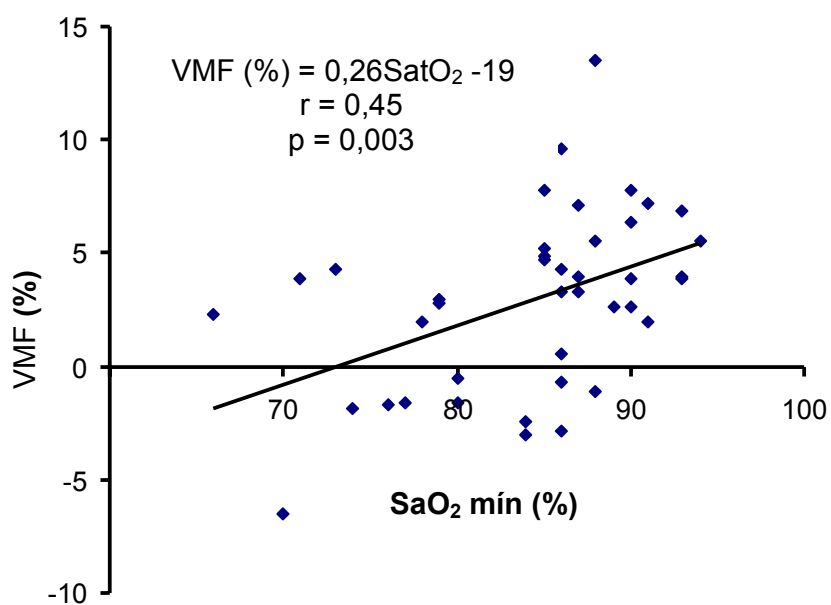


Gráfico 8. Correlação entre a vasodilatação mediada por fluxo (VMF) e o valor mínimo de saturação da hemoglobina pelo oxigênio durante o sono (SaO₂ mín).

Tabela 9: Regressão linear entre os possíveis preditores da vasodilatação mediada por fluxo.

Preditores	F ratio	p
Idade	14,4	0,0005
SaO ₂ mín	9,8	0,003
Doença vascular periférica	7,9	0,007
Diabetes	6,75	0,013
Tabagismo	5,39	0,025
IAH	3,8	0,057
PAS	2,7	0,10

SaO₂ mín = valor mínimo de saturação da hemoglobina pelo oxigênio durante o sono, IAH = índice apnéia hipopnéia, PAS= pressão arterial sistólica. Índice de massa corpórea, pressão arterial diastólica, hipertensão arterial sistêmica e hipercolesterolemia não foram preditores significantes.

Tabela 10: Análise multivariada - preditores da vasodilatação mediada por fluxo.

	Coefficiente β	F ratio	p
Idade	-0,15	8,84	0,0051
SaO ₂ mín	0,17	4,86	0,03

SaO₂ mín = valor mínimo de saturação da hemoglobina pelo oxigênio durante o sono.

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Pacientes com AOS apresentaram IAM com maior frequência entre a meia-noite e 6 horas da manhã quando comparados com pacientes sem AOS. Este foi o achado inédito e mais importante deste estudo. Neste sentido, esta informação sugere que a AOS pode ser um fator desencadeante para o IAM, resultando em uma notável inversão no horário de início dos sintomas do IAM. Estudo prévio demonstrou que, na população geral, o início do IAM ocorre, com maior frequência, no período da manhã, entre 06:00 h e o meio-dia (121). Alguns fatores já foram relacionados como responsáveis pela modificação do horário de início do IAM. Pacientes em uso de β -bloqueadores (121) ou diabéticos (131) apresentam redução da ocorrência de IAM no período da manhã. Os achados do presente estudo identificaram a AOS como a primeira condição que, de fato, inverte a variação circadiana usual do IAM.

Estudos longitudinais prévios sugerem que a AOS aumenta o risco total para IAM, AVC e morte súbita (132-134). Também já foi demonstrado que pacientes com AOS apresentam depressão do segmento ST no ECG no período noturno com maior frequência do que aqueles que não apresentam AOS (135). Entretanto, ainda é motivo de controvérsia se a AOS pode ser a causa direta para a ocorrência de IAM (113,114,136).

Os achados do presente estudo destacam o possível papel da AOS como causa no desenvolvimento da síndrome coronariana aguda, e sugere que o IAM durante o período noturno pode ser um fator que contribui no aumento da incidência de morte súbita noturna em pacientes com AOS (126).

Uma vez que pacientes com o início dos sintomas durante a madrugada tiveram AOS diagnosticada em 91% dos casos, torna-se evidente, a importância da investigação de AOS em todos os pacientes com história de IAM durante a madrugada.

A variação circadiana clássica da ocorrência do IAM, com um pico no período da manhã, tem sido claramente demonstrada na população geral e pode ser explicada por meio de vários mecanismos fisiopatológicos desencadeados neste período do dia (121). Dentre os quais pode-se citar o aumento da atividade simpática, a elevação de catecolaminas plasmáticas, o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, a disfunção endotelial e o aumento da agregação plaquetária (122,137-139).

Vários mecanismos fisiopatológicos agudos que ocorrem durante o sono em pacientes com AOS podem ser responsáveis pela alteração na variação de ocorrência do IAM. A limitação ou ausência intermitente de fluxo aéreo durante o sono resulta em importante hipoxemia e hipercapnia com conseqüente ativação do quimiorreflexo. Essa ativação promove um aumento da atividade nervosa simpática vascular, elevação de catecolaminas circulantes e vasoconstrição periférica (50).

O esforço respiratório, através de uma via aérea obstruída, aumenta a pressão negativa intratorácica e o estresse de parede do ventrículo esquerdo (140). Em conseqüência a essas alterações, há um aumento dramático da pressão arterial. O estresse hemodinâmico associado à hipoxemia e o aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio podem desencadear isquemia

cardíaca noturna o que já foi descrito em pacientes com DAC que também apresentam AOS (137,141).

A AOS também está associada a inúmeros fatores que podem contribuir para o risco de trombose coronariana no período noturno. Estudos prévios demonstraram que a AOS promove ativação plaquetária, aumento dos níveis de fibrinogênio, aumento na viscosidade sangüínea e redução da atividade fibrinolítica (97,99,100,142-144). Portanto, as alterações hemodinâmicas, neurohumorais, no sistema de coagulação e fibrinólise provocadas pelos períodos frequentes de apnéia podem contribuir para o desencadeamento da isquemia miocárdica nos pacientes com AOS e explicar o aumento na incidência do IAM no período noturno demonstrada claramente neste estudo.

Von Kanel e cols, demonstraram uma correlação direta do aumento da atividade do PAI-1 com o IAH e que contrasta com o achado deste estudo em que a AOS não afetou, de maneira significativa, a atividade do PAI-1 (110). Uma possível explicação para este resultado reside no fato da população deste estudo ser constituída por pacientes com AOS menos grave ($AHI = 22 \pm 2,1$ eventos/hora) do que a população estudada por aqueles autores ($AHI = 65 \pm 4$ eventos/hora) (110). Além disto, este estudo demonstrou haver uma tendência para a maior variação da atividade do PAI-1 durante o período da noite. Ademais, o fato de não haver diferença estatística, pode estar relacionado ao pequeno número de pacientes empregados nesta análise, resultando em perda de poder estatístico. Por outro lado, não se pode descartar a hipótese de que a maior incidência de IAM noturno em pacientes com AOS esteja relacionada a

outros fatores protrombóticos como, por exemplo, o complexo trombina-antitrombina III (112). Portanto, estudos populacionais com maior número de pacientes e a análise de outros fatores protrombóticos faz-se necessário em estudos futuros.

O presente estudo mostrou também que, a disfunção endotelial após o IAM é mais acentuada em pacientes com AOS moderada quando comparados a pacientes sem AOS. A hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidade, doença arterial coronariana e tabagismo poderiam influenciar na VMF (129). Entretanto, neste estudo os grupos, com e sem AOS, eram bastante semelhantes em relação à presença de comorbidades. Além disso, após a análise multivariada, somente a idade e a hipoxemia noturna foram consistentemente os melhores preditores da VMF. A pressão parcial de oxigênio parece ser responsável pela regulação da expressão da óxido nítrico sintase, portanto a hipoxemia poderia alterar a biossíntese de óxido nítrico (90). De fato, em pacientes com AOS a produção de óxido nítrico está reduzida e melhora após administração de oxigênio ou após a terapia com CPAP (94,145). Estes achados sugerem que a função endotelial em pacientes com AOS parece estar relacionada, pelo menos em parte, à redução dos níveis de óxido nítrico sintase decorrente dos períodos de hipoxemia durante o sono.

Estudos prévios demonstraram a associação entre a disfunção endotelial e eventos cardiovasculares em pacientes com DAC (146), e após o

IAM (147). Portanto, os achados deste estudo poderia indicar um pior prognóstico em pacientes com AOS após o IAM.

Baseado nos critérios de inclusão e exclusão deste estudo, citados anteriormente, a PSG não foi realizada em todos os pacientes admitidos com IAM. Portanto, estes achados não podem ser utilizados para estimar a prevalência de AOS nos pacientes com IAM recente. De fato, não foi objetivo deste estudo determinar a prevalência de AOS em uma população de pacientes após o IAM. Apesar disso as características desta amostra é muito semelhantes àquelas da população de pacientes com IAM no *Olmsted County* (148), e embora a prevalência de AOS da amostra do presente estudo seja relativamente alta, estes achados são muito similares à estudos que relataram a prevalência de AOS em pacientes após o IAM. Skinner e cols, utilizando como critério de diagnóstico o $IAH \geq 10$ eventos/hora, verificaram que AOS estava presente em 2/3 dos 26 pacientes admitidos com síndrome coronariana aguda (149). Mehra e cols, utilizando também o $IAH \geq 10$ eventos/hora, como critério diagnóstico, reportaram uma prevalência de AOS em 66% da população estudada. Esse estudo incluiu pacientes com angina estável e instável e IAM. Ao estudar um subgrupo de pacientes com IAM, a prevalência de AOS foi de 73% (150). O baixo ponto de corte (*threshold*) utilizado para diagnosticar a AOS, isto é, $IAH \geq 5$ eventos/hora, foi o mesmo utilizado em estudo prévio, em que a AOS foi relacionada à maior incidência de morte súbita no período noturno. Com a utilização de um ponto de corte mais conservador, $IAH \geq 10$ eventos/hora, metade da população do presente estudo

ainda foi diagnosticada com AOS. Ademais, a probabilidade do IAM noturno ocorrer em pacientes com AOS continua sendo significativamente maior (73%) quando comparados com os pacientes que não apresentam AOS (27%).

Os principais pontos positivos e de destaque do presente estudo incluem: primeiramente, o fato de ser um estudo prospectivo. Segundo, a utilização de PSG no prazo de 4 semanas após o infarto do miocárdio para diagnosticar ou excluir a presença de AOS, sendo que a interpretação dos resultados foi feita de maneira cega com relação ao horário de início dos sintomas de isquemia (IAM). Terceiro, a influência da presença de AOS no início dos sintomas de IAM não pode ser explicada pela presença de comorbidades ou pelas medicações utilizadas previamente ao evento agudo, já que ambos os grupos eram similares em relação a esse aspecto.

Algumas limitações devem ser levadas em consideração na interpretação dos achados deste estudo. Primeiro, a dificuldade inerente de se identificar o exato momento do início do IAM. A ruptura da placa coronariana e a trombose arterial são dinâmicas e ocorrem em tempo variáveis antes dos sinais e sintomas se manifestarem. Essa limitação é semelhante a todas as evidências de início de sintomas do IAM previamente demonstradas na população geral e em outros subgrupos de pacientes. O presente estudo considerou que o início dos sintomas (especificamente a dor torácica) do IAM correspondeu com o início da obstrução da artéria coronária e isquemia miocárdica. Estudo prévio sobre a variação circadiana da ocorrência do IAM

demonstrou forte correlação entre os níveis dos marcadores cardíacos e o início da dor torácica (121).

Uma segunda questão seria o fato de que a AOS poderia ter se desenvolvido em consequência do IAM e estar ausente antes da ocorrência deste evento. Entretanto, as avaliações realizadas nos pacientes deste estudo, por meio do questionário de Berlin, sugerem que a AOS estava presente antes do IAM. De fato, nos pacientes com diagnóstico de AOS avaliados pela PSG, 76% apresentavam alto risco de apnéia do sono por este questionário. Também vale ressaltar que a PSG foi realizada apenas no período em que os pacientes já se encontravam estáveis clinicamente, em torno de 16 dias após o evento agudo. Ademais, esse questionamento não poderia explicar a maior ocorrência de IAM durante o período noturno nos pacientes com AOS.

Para finalizar, este estudo representa apenas os sobreviventes após IAM, o que impede a extensão desses achados para todos os pacientes que na realidade tiveram IAM.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

1. Pacientes com AOS têm uma alteração na variação diurna de ocorrência do IAM, com um pico de incidência no período noturno, a qual é consistente com a fisiopatologia da AOS.

2. A alteração na variação diurna de ocorrência do IAM parece não estar relacionada no aumento da atividade do PAI-1.

3. Após o IAM, pacientes com AOS mais grave apresentam pior função endotelial o que sugere um pior prognóstico nestes pacientes.

PERSPECTIVAS FUTURAS

As investigações sobre os mecanismos fisiopatológicos intrínsecos que envolvem a associação da AOS com a DAC são de extrema importância e devem ser implementadas no futuro. Do mesmo modo, novos estudos serão necessários para a melhor compreensão dos mecanismos relacionados à evidente modificação da variação circadiana do IAM nos pacientes com AOS. Além disso, não se sabe se, por exemplo, a terapia com CPAP poderia modificar esse comportamento e reduzir a incidência da síndrome coronariana aguda e morte súbita nos pacientes com AOS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
2. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
3. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
4. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama* 2000;284:3015-21.
6. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999;340:847-51.
7. Barbe, Pericas J, Munoz A, Findley L, Anto JM, Agusti AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:18-22.

8. Moee T, Gullsby S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996;7:475-8.
9. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1036-46.
10. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1429-37.
11. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067-74.
12. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:522-30.
13. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2025-30.
14. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, et al. Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2006;61:435-9.
15. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1225-32.
16. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1363-70.

17. Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:623-33.
18. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 1993;1230-5.
19. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-9.
20. Ip MS, Lam B, Laufer IJ, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119:62-9.
21. Ip MS, Lam B, Tang LC, Laufer IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004;125:127-34.
22. Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1108-13.
23. Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:168-73.
24. Drager LF, Ladeira RT, Brandao-Neto RA, Lorenzi-Filho G, Bensenor IM. [Obstructive sleep apnea syndrome and its relation with systemic arterial hypertension]. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:531-6.

25. Ferretti A, Giampiccolo P, Cavalli A, Milic-Emili J, Tantucci C. Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. *Chest* 2001;119:1401-8.
26. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2408-13.
27. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994;154:1705-11.
28. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:186-92.
29. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1946-9.
30. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* 2000;110:1689-93.
31. Ong KC, Clerk AA. Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center. *Respir Med* 1998;92:843-8.

32. Shahar E, Redline S, Young T, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1186-92.
33. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486-495.
34. Young T, Shahar E, Nieto FJ, MORE. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.
35. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:154-60.
36. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, 2000:1378-84.
37. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-7.
38. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999;14:179-84.
39. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1625-31.
40. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women

with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-1106.

41. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med* 1998;19:1-19.
42. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-689.
43. George CF. Diagnostic techniques in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;41:355-66.
44. Miletin MS, Hanly PJ. Measurement properties of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Med* 2003;4:195-9.
45. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-91.
46. Gami A, Somers V. Sleep apnea and cardiovascular disease. In: Zipes D, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2007.
47. Somers VK, Dyken ME, Mark A, Abboud F. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328:303-307.
48. Zanchetti A. The physiologic relevance of smooth twenty-four-hour blood pressure control. *J Hypertens Suppl* 1994;12:S17-23.

49. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994;7:786-805.
50. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-904.
51. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:772-6.
52. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:1071-7.
53. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:1071-7.
54. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998;32:293-7.
55. Parati G, Lantelme P. Blood pressure variability, target organ damage and cardiovascular events. *J Hypertens* 2002;20:1725-9.
56. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension* 2007;50:325-32.

57. Ryan S, Ward S, Heneghan C, McNicholas WT. Predictors of decreased spontaneous baroreflex sensitivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2007;131:1100-7.
58. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1490-6.
59. Lindeman JH, Pijl H, Toet K, et al. Human visceral adipose tissue and the plasminogen activator inhibitor type 1. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:1671-9.
60. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998;32:1039-43.
61. Ziegler MG, Nelesen RA, Mills PJ, et al. The effect of hypoxia on baroreflexes and pressor sensitivity in sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1995;18:859-65.
62. Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:279-86.
63. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:934-9.

64. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:678-83.
65. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-4.
66. Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Kara T, Olson EJ, Somers VK. Serum amyloid A in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;108:1451-4.
67. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-34.
68. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H234-7.
69. Larkin EK, Elston RC, Patel SR, et al. Linkage of serum leptin levels in families with sleep apnea. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005;29:260-7.
70. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:716-21.
71. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Johnson BD, Somers VK. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1819-24.

72. Wolk R, Deb A, Caplice NM, Somers VK. Leptin receptor and functional effects of leptin in human endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis* 2005;183:131-9.
73. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.
74. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005;99:1998-2007.
75. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-30.
76. Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, Beamer BA, O'Donnell CP. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;136:167-78.
77. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, et al. Sleep -disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001;249:153-161.
78. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005;99:2008-19.
79. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*, 2004;735-41.

80. Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest* 2008;133:793-804.
81. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, Jr., Daughters GT, 2nd, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979;301:453-9.
82. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest* 2007;132:1863-70.
83. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112:375-83.
84. Sampol G, Romero O, Salas A, et al. Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1528-31.
85. Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest* 1991;88:1054–1057.
86. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17:61-6.
87. Prabhakar NR. Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:859-60.

88. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:566-70.
89. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2006;40:1683-92.
90. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.
91. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127:1674-9.
92. Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2005;26:2435-9.
93. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:547-51.
94. Teramoto S, Kume H, Matsuse T, et al. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2003;4:403-7.
95. Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2166-71.
96. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous

positive airway pressure--possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J* 2005;69:221-6.

97. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest* 1995;108:625-30.
98. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S, et al. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998;51:188-95.
99. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995;18:188-94.
100. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000;16:648-52.
101. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2039-42.
102. Nobili L, Schiavi G, Bozano E, De Carli F, Ferrillo F, Nobili F. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000;22:21-7.
103. Robinson GV, Stradling JR, Davies RJ. Sleep . 6: obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax*, 2004:1089-94.

104. von Kanel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007;131:733-9.
105. von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003;124:1956-67.
106. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1792-801.
107. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:1879-83.
108. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1557-63.
109. Tofler GH, Massaro J, Levy D, et al. Relation of the prothrombotic state to increasing age (from the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol* 2005;96:1280-3.
110. von Kanel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Dimsdale JE. Elevated plasminogen activator inhibitor 1 in sleep apnea and its relation to the metabolic syndrome: an investigation in 2 different study samples. *Metabolism* 2007;56:969-76.
111. Angleton P, Chandler WL, Schmer G. Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation* 1989;79:101-6.

112. Fujino T, Katou J, Fujita M, et al. Relationship between serum lipoprotein(a) level and thrombin generation to the circadian variation in onset of acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;155:171-8.
113. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341-5.
114. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1744-9.
115. Shafer H, Koehler U, Ewig S, Hosper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999;92:79-84.
116. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-4.
117. Moos T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910-3.
118. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991;338:1480-1484.
119. Gami AS, Rader S, Svatikova A, et al. Familial premature coronary artery disease mortality and obstructive sleep apnea. *Chest* 2007;131:118-21.
120. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75:131-8.

121. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315-22.
122. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987;316:1514-8.
123. Turton MB, Deegan T. Circadian variations of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insulin concentrations in supine subjects. *Clin Chim Acta* 1974;55:389-97.
124. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978;1:795-7.
125. Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR, et al. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol* 1988;62:635-7.
126. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-14.
127. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
128. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-9.

129. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest* 2005;127:2254-63.
130. Philpott A, Anderson TJ. Reactive hyperemia and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2065-7.
131. Rana JS, Mukamal KJ, Morgan JP, Muller JE, Mittleman MA. Circadian variation in the onset of myocardial infarction: effect of duration of diabetes. *Diabetes* 2003;52:1464-8.
132. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
133. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:159-65.
134. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
135. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997;111:387-93.
136. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Racionero MA, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with

obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest*, 2005;15-22.

137. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990;81:537-47.
138. Gordon RD, Wolfe LK, Island DP, Liddle GW. A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *J Clin Invest* 1966;45:1587-92.
139. Otto ME, Belohlavek M, Khandheria B, Gilman G, Svatikova A, Somers V. Comparison of right and left ventricular function in obese and nonobese men. *Am J Cardiol* 2004;93:1569-72.
140. Floras JS, Bradley TD. Treating obstructive sleep apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury? *Hypertension* 2007;50:289-91.
141. Moee T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmstrom K. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000;117:1597-602.
142. Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1972-6.
143. Geiser T, Buck F, Meyer BJ, Bassetti C, Haeberli A, Gugger M. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2002;69:229-34.
144. Hui DS, Ko FW, Fok JP, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;125:1768-75.

145. Schulz R, Schmidt D, Blum A, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000;55:1046-51.
146. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
147. Guazzi M, Reina G, Gripari P, Tumminello G, Vicenzi M, Arena R. Prognostic value of flow-mediated dilatation following myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2008.
148. Gerber Y, Jacobsen SJ, Killian JM, Weston SA, Roger VL. Participation bias assessment in a community-based study of myocardial infarction, 2002-2005. *Mayo Clin Proc* 2007;82:933-8.
149. Skinner MA, Choudhury MS, Homan SD, Cowan JO, Wilkins GT, Taylor DR. Accuracy of monitoring for sleep-related breathing disorders in the coronary care unit. *Chest* 2005;127:66-71.
150. Mehra R, Principe-Rodriguez K, Kirchner HL, Strohl KP. Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Med* 2006;7:521-8.

ANEXOS

ANEXO 1**Epworth Sleep Scale Questionnaire**

Name: _____ Date: ____ - ____ - ____ Mayo Clinic No. ____

How likely are you to doze off or fall asleep in the following situations, in contrast to feeling just tired? This refers to your usual way of life in recent times. Even if you have not done some of these things recently, try to work out how they would have affected you.

Use the following scale to choose the most appropriate number for each situation:

0 = Would **never** doze

1 = **Slight** chance of dozing

2 = **Moderate** chance of dozing

3 = **High** chance of dozing

#	Situation	Answer
1	Sitting and reading	
2	Watching TV	
3	Sitting, inactive in a public place (e.g. a theatre or a meeting)	
4	As a passenger in a car for an hour without a break	
5	Lying down to rest in the afternoon when circumstances permit	
6	Sitting and talking to someone	
7	Sitting quietly after lunch without alcohol	
8	In a car, while stopped for a few minutes in traffic	

ANEXO 2`**Sleep Questionnaire**

Full name: _____ Gender: Male Female

Today's date: ____/____/____ Date of Birth ____/____/____

Weight: _____ kilograms (kg) Height: _____ centimeters (cm)

Neck circumference: _____ centimeters (cm)

1. Has your weight changed in the last 5 years?

- ☐ Increased
☐ Decreased
☐ No change

BMI = _____ kg/m²

2. Do you snore?

- ☐ Yes (1)
☐ No
☐ Don't know

If you snore:

3. Your snoring is

- ☐ slightly louder than breathing
☐ as loud as talking
☐ louder than talking
☐ very loud. Can be heard in adjacent rooms (1)

4. How often do you snore?

- ☐ nearly every day (1)
☐ 3-4 times a week (1)
☐ 1-2 times a week
☐ 1-2 times a month
☐ never or nearly never

5. Has your snoring ever bothered other people?

- ☐ Yes (1)
☐ No

6. Has anyone noticed that you quit breathing during your sleep?

- ☐ nearly every day (2)
☐ 3-4 times a week (2)
☐ 1-2 times a week
☐ 1-2 times a month
☐ never or nearly never

7. How often do you feel tired or fatigued after your sleep?

- ☐ nearly every day (1)
- ☐ 3-4 times a week (1)
- ☐ 1-2 times a week
- ☐ 1-2 times a month
- ☐ never or nearly never

8. During your waketime, do you feel tired, fatigued or not up to par?

- ☐ nearly every day (1)
- ☐ 3-4 times a week (1)
- ☐ 1-2 times a week
- ☐ 1-2 times a month
- ☐ never or nearly never

9. Have you ever nodded off or fallen asleep while driving a vehicle?

- ☐ Yes (1)
- ☐ No

If yes:

9a. How often does it occur?

- ☐ nearly every day (1)
- ☐ 3-4 times a week (1)
- ☐ 1-2 times a week
- ☐ 1-2 times a month
- ☐ never or nearly never

10. Do you have high blood pressure?

- ☐ Yes (1)
- ☐ No
- ☐ Don't know

11. How many hours do you sleep during a 24-hour period?

- ☐ 5 hours or less
- ☐ about 6 hours
- ☐ about 7 hours
- ☐ about 8 hours
- ☐ about 9 hours
- ☐ about 10 hours
- ☐ 11 hours or more

12. If you sleep less than 6 hours, is this because of (choose one or more):

- ☐ insomnia (cannot sleep at night)
- ☐ not enough time
- ☐ watching TV
- ☐ work
- ☐ children

13. Have you ever been diagnosed with obstructive sleep apnea (OSA) based on an overnight sleep study?

- ☐ Yes
☐ No

14. Do you wear CPAP (continuous positive airway pressure) when you sleep?

- ☐ Yes
☐ No

If yes:

14a. How often do you use it?

- ☐ more than 99% of nights
☐ 75-98% of nights
☐ 50-74% of nights
☐ 25-49% of nights
☐ less than 25% of nights

14b. How long do you wear it most nights?

- ☐ more than 6 hours each night
☐ 3-6 hours each night
☐ less than 3 hours each night

15. When you try to relax in the evening or while you are sleeping at night, do you ever have unpleasant, restless feelings in your legs that can be relieved by walking or by moving your legs?

- ☐ nearly every day (1)
☐ 3-4 times a week (1)
☐ 1-2 times a week (1)
☐ 1-2 times a month
☐ never or nearly never

Items 1-10: Original Berlin Questionnaire created at the Conference on Sleep in Primary Care, Berlin Germany in April 1996

Items 11-12: Added by Virend K. Somers, MD, D.Phil. on December 10, 2001 and © by Mayo Foundation for Medical Education and Research in May 2006

Items 13-14: Added by Virend K. Somers, MD, D.Phil. on September 29, 2004 and © by Mayo Foundation for Medical Education and Research in May 2006

IRB approval received on July 26, 2005

ANEXO 3 - Utilizando o Questionário de *Berlin*

Adaptado de Netzer e cols 1999 (45).

Categorias e pontuação:

Categoria 1: é considerada positiva quando o total de pontos somados for 2 ou mais.

Questão 2: se a resposta for '**Sim**' - **1 ponto**

Questão: '**c**' ou '**d**' - **1 ponto**

Questão: '**a**' or '**b**' - **1 ponto**

Questão: '**a**' - **1 ponto**

Questão: '**a**' or '**b**' - **2 pontos**

Categoria 2: é considerada positiva quando o total de pontos somados for 2 ou mais.

Questão 7: '**a**' or '**b**', **1 ponto**

Questão 8: '**a**' or '**b**', **1 ponto**

Questão 9: '**a**', **1 ponto**

Categoria 3: é considerada positiva se a resposta para questão 10 for "SIM" ou se o IMC for $> 30 \text{ kg/m}^2$

Alto Risco: Se 2 ou mais categorias forem consideradas positivas.

Baixo Risco: Se 1 ou nenhuma categoria for considerada positiva.

Day-night Variation of Acute Myocardial Infarction in Obstructive Sleep

Apnea

Short title: **Circadian variation of acute MI in OSA**

Fatima H. Sert Kuniyoshi, MSc*,§; Arturo Garcia-Touchard, MD* ; Apoor S. Gami, MD*; Abel Romero-Corral, MD, MSc*; Christelle van der Walt, RPSGT*; Snigdha Pusalavidyasagar, MD*; Tomas Kara, MD, PhD† ; Sean M. Caples, DO‡; Gregg S. Pressman, MD**, Elisardo C. Vasquez, PhD§, Francisco Lopez-Jimenez, MD, MSc*; Virend K. Somers, MD, PhD, FACC*.

*Division of Cardiovascular Diseases, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN; †International Clinical Research Center Brno & 1st Department of Internal Medicine – Cardioangiology, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic; ‡Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN; §Federal University of Espirito Santo, Vitoria, Brazil, ** Albert Einstein Medical Center, Philadelphia, PA.

Correspondence : Virend K. Somers, MD, PhD
Division of Cardiovascular Diseases
200 First Street, SW
Rochester, MN 55905
T: 507 255-1144
F: 507 255-7070
E: somers.virend@mayo.edu

FUNDING SOURCES: These studies were supported in part by funding from the Respiroics Foundation for Sleep and Breathing and NIH Grants HL65176 and M01-RR00585. FHSK is supported by American Heart Association grant

06-15709Z, a Perkins Memorial Award from the American Physiological Society and Espirito Santo Science and Technology Foundation(FAPES). FLJ is supported by the American Heart Association. TK is supported by an unrestricted educational grant from General Electric (Europe).

CONFLICT OF INTEREST: VKS serves as a consultant for ResMed and Respirationics, and has spoken at meetings sponsored by Respirationics, ResMed and Medtronic. He has also served as consultant for GlaxoSmithKline, Sepracor, and Cardiac Concepts. He has received research grants from the ResMed Foundation, the Respirationics Sleep and Breathing Foundation, Sorin, Inc., and Select Research, Inc. He also works with Mayo Health Solutions and iLife on intellectual property related to sleep and to obesity.

Word Count: 2,446

ABSTRACT

OBJECTIVES: To evaluate the day-night variation of acute myocardial infarction (MI) in patients with obstructive sleep apnea (OSA).

BACKGROUND: OSA has a high prevalence and is characterized by acute nocturnal hemodynamic and neurohormonal abnormalities that may increase the risk of MI during the night.

METHODS AND RESULTS: We prospectively studied 92 patients with MI, for which the time of onset of chest pain was clearly identified. The presence of OSA was determined by overnight polysomnography. For patients with and without OSA we compared the frequency of MI during different intervals of the day based on the onset time of chest pain. The groups had similar prevalence of comorbidities. MI occurred between midnight and 6am in 32% of OSA patients and 7% of non-OSA patients ($P=0.01$). The odds of having OSA in those patients whose MI occurred between midnight and 6am was six-fold higher than in the remaining 18 hours of the day (95% C.I: 1.3 -27.3, $P=0.01$). Of all patients having an MI between midnight and 6am, 91% had OSA.

CONCLUSIONS: The diurnal variation in the onset of MI in OSA patients is strikingly different from the diurnal variation in non-OSA patients. Patients with nocturnal onset of MI have a high likelihood of having OSA. These findings suggest that OSA may be a trigger for MI. Patients having nocturnal onset of MI should be evaluated for OSA, and future research should address the effects of OSA therapy for prevention of nocturnal cardiac events.

KEYWORDS: obstructive sleep apnea, myocardial infarction, circadian variation.

CONDENSED ABSTRACT

We studied 92 patients with MI, for whom the time of onset of chest pain was clearly identified. MI occurred between midnight and 6am in 32% of OSA patients and 7% of non-OSA patients ($P=0.01$). The odds of having OSA in those patients whose MI occurred between midnight and 6am was 6 fold higher than in the remaining 18 hours of the day (95% C.I: 1.3 -27.3, $P=0.01$). The diurnal variation in the onset of MI in patients with OSA is strikingly different; patients with nocturnal onset of MI have a high likelihood of having OSA.

ABBREVIATIONS LIST

AHI = apnea-hypopnea index

BMI = body mass index

BP = blood pressure

MI = myocardial infarction

OSA = obstructive sleep apnea

SCD = sudden cardiac death

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is an increasingly prevalent condition that remains underdiagnosed and undertreated (1). OSA may increase the risk of cardiovascular diseases, including hypertension, ischemic heart disease, stroke, heart failure, pulmonary hypertension and cardiac arrhythmias(2,3). The prevalence of OSA is two to three-fold higher in patients with a history of MI(4).

In the general population MI and SCD occur with a diurnal periodicity that peaks between 6am and noon(5). In a previous study, we found that SCD was more frequent during the night in OSA patients(6). Mechanisms of SCD could have included MI, stroke, arrhythmias, pulmonary embolus, aortic dissection, or other cardiovascular causes.

Acute nocturnal pathophysiological responses to OSA, including hypoxemia, sympathetic activation and surges in blood pressure, may lead to plaque rupture, coronary thrombosis, and MI. Should OSA be a trigger of MI, we would expect a peak of onset of symptoms of MI during the night. Whether OSA patients are more likely to have nocturnal MI has not been previously studied.

METHODS

The study was approved by the Institutional Review Board of the Mayo Clinic, and all subjects provided informed consent. We prospectively studied 92 patients admitted with incident MI to our hospital. While consecutive patients were eligible, recruitment was based on exclusion criteria listed below, on

availability of research personnel, and on patients consenting to participate. The exclusion criteria were: patients without typical chest pain; uncertain time of onset of MI; and previous CPAP treatment.

The diagnosis of MI was made by the patients' attending physician and confirmed by the following: increase in creatine-phosphokinase concentration ≥ 2 times the upper limit of normal, and elevation of troponin T activity (>0.03 ng/ml).

The time of onset of MI was determined by each patient's report of the chest pain that prompted hospital admission. This strategy to assess the time of MI has been previously validated(7).

Every subject underwent comprehensive polysomnography at 17 ± 2.4 days after MI, performed with an attended complete overnight polysomnographic monitoring system. Obstructive apneas and hypopneas were classified according to standard criteria(8). An apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 5 established the diagnosis of OSA. All polysomnographic measurements and diagnoses were made blinded to the timing of symptoms of MI.

Statistical analysis

Patients' characteristics are presented as means (\pm SD) or percentages. Quantitative variables were compared with a two-tailed t-test. Qualitative data and the frequency distributions of MI for the four 6-hour intervals of the day between subjects with and without OSA were compared with the χ^2 test or Fisher's exact test (when expected frequencies below 5 occurred). Intra-group comparisons were conducted to determine the odds ratio of having OSA in

patients who had an MI during each 6-hour interval compared to the remaining 18 hours of the day.

RESULTS

We studied 92 patients (71 men), mean age 61 ± 13 years and BMI 30 ± 5 kg/m². Using a threshold of AHI ≥ 5 events/hour, OSA was present in 70% of patients. Using a more conservative threshold of AHI ≥ 10 events/hour, about half (52%) of our patient population was diagnosed with OSA. Patients' characteristics are shown in Table 1. The two groups had similar prevalence of comorbidities. There was no difference between groups regarding medication use (Tables 2 and 3).

The diurnal variation in the onset of MI in OSA patients was different from that observed in non-OSA patients (Figure 1). From midnight to 6 am, the frequency of MI was significantly higher in OSA patients compared to non-OSA patients (32% vs. 7%; $p=0.01$). Using a threshold of AHI ≥ 10 events/hour we observed similar results (33% vs. 14%; $p=0.03$). From 6am to noon, the frequency of MI was higher in non-OSA patients compared to OSA patients (47% vs. 17%; $p=0.003$). Similar results were evident for the analyses based on three 8-hour time intervals (Figure 2). We found no difference in the use of beta-blocker therapy and the frequency of MI during the various intervals of the day.

Patients whose MI occurred between midnight to 6am had an odds ratio of 6 for having OSA (95% C.I.: 1.3 - 27.3, $p=0.01$). Of 22 patients who had an MI between midnight and 6am, 20 (91%) had OSA. If we used a more conservative

threshold for OSA the likelihood of nocturnal MI occurring in OSA patients remains significantly higher (73%).

DISCUSSION

The novel finding of this study is that OSA patients have an increased risk of MI between midnight and 6 am, compared to non-OSA patients. Our data suggest that OSA may be a trigger for MI, with a striking reversal in the expected diurnal timing of MI onset. Conversely, non-OSA patients had a nadir of MI onset at night and a peak in the morning, similar to the diurnal distribution of MI seen in the general population. Previous studies suggest that beta-blockers(7) and diabetes(9) may attenuate the morning peak of MI. Our findings identify OSA as the first disease condition recognized to actually *reverse* the usual day-night variation in the incidence of MI.

OSA has been implicated in increased risk of MI, stroke and SCD(10,11). While OSA patients have a higher frequency of nocturnal ST-segment depression than those without OSA(12,13), it remained unknown whether OSA may directly cause nocturnal MI. Our findings suggest that the pathophysiology of OSA leads to an increased risk of MI during the night.

Several acute pathophysiological mechanisms during sleep in OSA patients may be responsible for their altered diurnal variation of MI. Cessation of airflow results in hypoxemia and hypercapnia, with consequent activation of the chemoreflex(14) and increased sympathetic nerve activity and blood pressure (BP) (15). Obstructed breathing with negative intra-thoracic pressures increases cardiac wall stress(16).

Peripheral vasoconstriction and increased cardiac output (due to changes in cardiac transmural pressures upon termination of apneas) lead to dramatic surges in arterial BP. These hemodynamic stresses in the setting of simultaneous hypoxemia and increased myocardial oxygen demand may promote acute nocturnal cardiac ischemia(13,17). OSA is also associated with factors that may increase the risk of nocturnal coronary thrombosis, including platelet activation during sleep(18), elevated fibrinogen levels(19), increased whole blood viscosity, and decreased fibrinolytic activity(20). These processes may be responsible for the shift in the timing of MI from the morning hours to the night in OSA patients.

Strengths of the current study include first, its prospective design. Second is the use of complete polysomnography, interpreted while blinded as to time of onset of MI. Third, the influence of OSA on timing of MI onset could not be explained by comorbidities or medications, which were similar in both groups. Potential limitations include first, the inherent uncertainty in identifying the exact timing of onset of an MI. The pathophysiology of coronary plaque rupture and arterial thrombosis is dynamic and occurs over varying time periods before symptoms or signs may manifest. These limitation parallel those of the entire body of evidence that has demonstrated the timing of MI in the general population and other subgroups(9). Previous studies have shown a strong correlation between the timing of MI, based on cardiac biomarker levels, and the onset of pain(7). Second, based on criteria noted earlier, we did not study every patient admitted with MI. Therefore, our data cannot be used to estimate the overall prevalence of OSA in patients with recent MI. Identifying the

prevalence of OSA in the post-MI patient population was not a goal of this study. Nevertheless, the characteristics of our study sample are similar to those of the general MI patient population in Olmsted County(21) and although the prevalence of OSA in our population is relatively high, our findings are comparable to those noted in a prior study of OSA prevalence in the post-MI patient population(22). A third concern relates to whether OSA developed as an acute consequence of MI. Of patients found to have OSA on polysomnography, 76% had a high risk for OSA as assessed by the Berlin Questionnaire, suggesting that the OSA was indeed present prior to the MI. Furthermore, polysomnography was conducted when patients were stable. Most important, this limitation cannot account for our findings of a higher nocturnal occurrence of MI in OSA patients. Last, these studies represent survivors of MI, and do not necessarily represent all patients with acute MI.

In summary, we have demonstrated that patients with OSA have an altered diurnal variation of MI, which is consistent with the unique nocturnal pathophysiology of OSA. These findings highlight a potential causative role of OSA in the development of acute coronary syndromes, and suggest that nocturnal MI may contribute to the increased likelihood of nocturnal SCD observed in OSA patients(6). Our data further suggest that those patients who experience the onset of MI during the usual sleep hours should be evaluated for the presence of OSA. Further research is necessary to understand the effects of OSA therapy on modifying the timing of MI in these patients and in altering their overall risk of acute coronary syndromes and SCD.

REFERENCES

1. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
2. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360:237-45.
3. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1036-46.
4. Moos T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-63.
5. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997;79:1512-6.
6. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-14.
7. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315-22.
8. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, IL.: American Academy of Sleep Medicine, 2007:45-47.

9. Rana JS, Mukamal KJ, Morgan JP, Muller JE, Mittleman MA. Circadian variation in the onset of myocardial infarction: effect of duration of diabetes. *Diabetes* 2003;52:1464-8.
10. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
11. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
12. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997;111:387-93.
13. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Racionero MA, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest* 2005;127:15-22.
14. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;99:1183-9.
15. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-904.
16. Floras JS, Bradley TD. Treating obstructive sleep apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury? *Hypertension* 2007;50:289-91.

17. Moos T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmstrom K. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000;117:1597-602.
18. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000;16:648-52.
19. Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1972-6.
20. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995;18:188-94.
21. Gerber Y, Jacobsen SJ, Killian JM, Weston SA, Roger VL. Participation bias assessment in a community-based study of myocardial infarction, 2002-2005. *Mayo Clin Proc* 2007;82:933-8.
22. Mehra R, Principe-Rodriguez K, Kirchner HL, Strohl KP. Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Med* 2006;7:521-8.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Day–night pattern of MI based on four six-hour time intervals in OSA (64) and no-OSA (28) patients.

Figure 2. Day–night pattern of MI based on three eight-hour time intervals in OSA (64) and no-OSA (28) patients.

Table 1. Characteristics of the study population at the time of myocardial infarction, according to the presence or absence of obstructive sleep apnea.

Characteristics	OSA Status		
	OSA (N=64)	No OSA (N=28)	p-value
Age, year	64 ± 12	57 ± 12	0.02
Male sex (%)	78	75	0.7
Body mass index, kg/m ²	31 ± 6	28 ± 4	0.01
AHI, events/hour	22 ± 2.1	1.6 ± 0.3	<0.000
LVEF (%)	51 ± 2	55 ± 2	0.11
Peak CK, U/L	1392 ± 296	1417 ± 264	0.9
Peak CK-MB, ng/mL	143 ± 23	134 ± 20	0.8
Hypertension (%)	57	57	1
Hypercholesterolemia (%)	67	61	0.6
Diabetes mellitus (%)	25	11	0.1
Prior MI (%)	13	18	0.5
Congestive heart failure (%)	5	0	0.5
Current smoker (%)	27	39	0.2
Systolic BP, mmHg*	120 ± 2	116 ± 3	0.2
Diastolic BP, mmHg*	69 ± 1	67 ± 2	0.4
Cholesterol, mg/dL	178 ± 5	161 ± 6	0.06
Triglycerides, mg/dL	153 ± 14	101 ± 11	0.02
HDL cholesterol, mg/dL	43 ± 2	41 ± 2	0.4
LDL cholesterol, mg/dL	108 ± 4.9	101 ± 6.2	0.4
Fasting Glucose, mg/dL	118 ± 4	112 ± 5	0.4

AHI= Apnea hypopnea index, BP = Blood pressure (*values at the time of PSG), CK = creatine kinase, CK-MB = creatine kinase MB isoenzyme, HDL = High-density lipoproteins, LDL = low-density lipoproteins, LVEF= left ventricular ejection fraction, measured within one week after MI, MI = myocardial infarction, OSA = obstructive sleep apnea.

Table 2. Medications taken at the time of myocardial infarction, according to the presence or absence of obstructive sleep apnea.

OSA Status			
	OSA (N=64)	No OSA (N=28)	p-value
Aspirin (%)	35	25	0.4
Beta-blockers (%)	25	29	0.7
ACE inhibitors (%)	16	21	0.5
Statins (%)	35	39	0.7
Calcium antagonists (%)	9	7	1

ACE = angiotensin converting enzyme, OSA = obstructive sleep apnea.

Table 3. Medications at the time of the sleep study, according to the presence or absence of obstructive sleep apnea

OSA Status			
	OSA (N=64)	No OSA (N=28)	p-value
Aspirin (%)	98	89	0.08
Beta-blockers (%)	100	96	0.3
ACE inhibitors (%)	73	78	0.6
Statins (%)	98	93	0.2
Calcium antagonists (%)	3	0	1

ACE = angiotensin converting enzyme, OSA = obstructive sleep apnea.

Figure 1: Day–night pattern of myocardial infarction based on four six-hour time intervals.

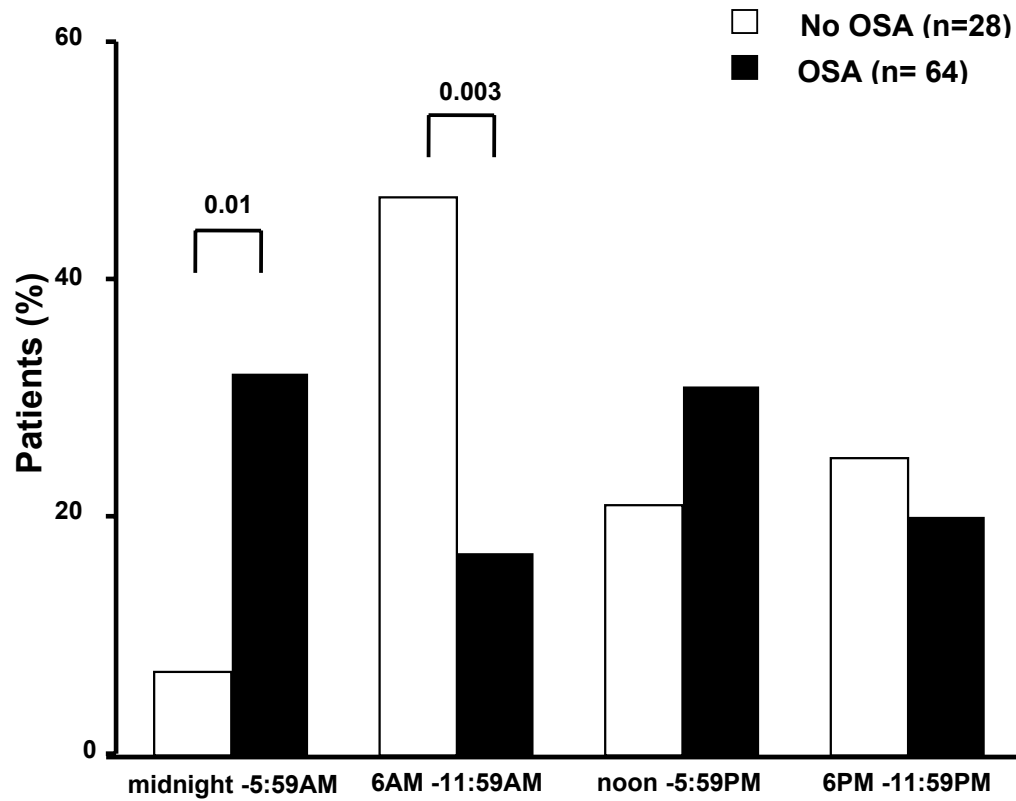


Figure 2: Day–night pattern of myocardial infarction based on three eight-hour time intervals.

